



Der Fall Dorovit®

Nicht deklarierte Inhaltsstoffe in einem Nahrungsergänzungsmittel

Von Konrad Horn und Christian Langfermann | **Im Februar 2013 erhielt die InphA GmbH vom Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein den Auftrag, drei Chargen des über Apotheken vertriebenen Nahrungsergänzungsmittels Dorovit® analytisch auf nicht deklarierte Inhaltsstoffe zu untersuchen. Da bei den Untersuchungen nicht deklarierte PDE-5-Hemmer entdeckt wurden, veranlasste das Landesamt einen Rückruf der untersuchten Chargen und untersagte vorsorglich den Vertrieb aller Chargen des Produktes bis zur Klärung. Seit Juni ist Dorovit® als NEM, das nach Angaben des Herstellers nur pflanzliche und mineralische Stoffe enthält, wieder auf dem Markt.**

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) gehören wohl zum Sortiment jeder Apotheke. Das liegt auch an ihrer Arzneimitteln häufig ähnlichen Galenik, z.B. Tabletten, Kapseln, Pulver oder orale Lösungen, die sie schon rein optisch und von der Anwendung her in die Nähe von Arzneimitteln rücken. Die-

se Nähe ist auch für die Hersteller von NEM von Interesse, da es viel einfacher und deutlich weniger kostspielig ist, ein NEM in Verkehr zu bringen als ein Arzneimittel.

So finden sich mehr und mehr Produkte im Grenzbereich zwischen Arzneimittel und Lebensmittel, und häufig bringen erst analytische Untersuchungen Klarheit über die tatsächlichen Inhaltsstoffe und z.T. langwierige Gerichtsverfahren Rechtssicherheit im Einzelfall.

Die Palette der NEM reicht dabei von Vitamin- und Mineralpräparaten zur Supplementierung bis hin zu solchen, die als rein mineralisch und pflanzlich und – wie im Fall des Dorovit® – mit dem eindeutig zweideutigen Hinweis „Für das Natürlichste der Welt!“ angeboten werden.

Abgrenzung: NEM mit aphrodisierender Wirkung und Arzneimittel

In Deutschland sind drei Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen: Sil-

Präsentations- versus Funktionsarzneimittel

Die Definition des Arzneimittels ist in § 2 Abs. 1 AMG festgelegt. Es wird danach unterschieden zwischen Präsentations- und Funktionsarzneimitteln.

Präsentationsarzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung von Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind. Die Bezeichnung eines Produkts ist dazu ausreichend, ohne dass es tatsächlich die beschriebenen Eigenschaften haben muss. Der Verbraucher soll so vor nicht wirksamen Produkten geschützt werden, von denen er eine pharmakologische Wirkung erwartet und die er anstelle geeigneter Heilmittel einnehmen würde. Maßgeblich ist in diesem Zusammenhang die überwiegende, objektive Zweckbestimmung, wie sie sich einem durchschnittlich informierten Verbraucher darstellt.

Funktionsarzneimittel dagegen sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die aufgrund ihrer Inhaltsstoffe tatsächlich pharmakologisch wirksam sind.

denafil (Viagra[®] und seit Juni 2013 diverse Generika), Tadalafil (Cialis[®]) und Vardenafil (Levitra[®]); die entsprechenden Arzneimittel unterliegen der Verschreibungspflicht. Daneben sind zahlreiche NEM mit (angeblich) aphrodisierender Wirkung erhältlich, die oft mit dem Hinweis auf rein pflanzliche Inhaltsstoffe mehr Sicherheit und weniger Nebenwirkungen versprechen. Wenn die Auslobung eines solchen NEM Hinweise zur Behandlung der erektilen Dysfunktion enthält, führt dies automatisch zu seiner Einstufung als Präsentationsarzneimittel.

Bei Dorovit[®] fand sich auf der Verpackung neben dem Zutatenverzeichnis und der Verzehrsempfehlung ein Hinweis auf die Internetseite des Produktes. Dort wurde das Mittel durch die (zwischenzeitlich veränderte) Werbung sehr in die Nähe eines Potenzmittels gebracht. Mag die Werbung auch noch so eindeutig auf eine Wirkung in dieser Richtung verweisen, so ist für eine rechtlich sichere behördliche Einstufung eines Produktes als Präsentationsarzneimittel eine Aussage zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten erforderlich.

Sofern die Auslobung eines NEM seine Einstufung als Präsentationsarzneimittel nicht zulässt, kann – bei fehlender oder falscher Deklaration – nur durch die analytische Untersuchung festgestellt werden, ob es Bestandteile enthält, die seine Einstufung als Funktionsarzneimittel nach sich ziehen.

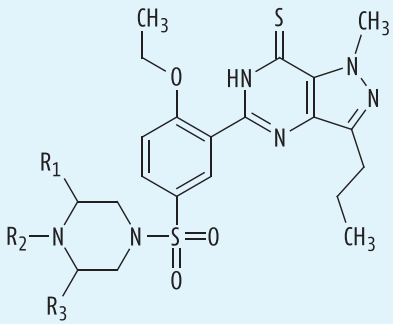
Während der Vertriebsweg über die Apotheken bisher vor derartigen Produkten weitgehend sicher war, wurde bei analytischen Untersuchungen durch die InphA und andere OMCLs (Official Medicines Control Laboratory) in zahlreichen über das Internet vertriebenen „rein pflanzlichen“ NEM der illegale Zusatz von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren festgestellt [1 – 4]. Dabei wurden nicht nur Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil nachgewiesen, sondern auch strukturell modifizierte Analoga der zugelassenen PDE-5-Inhibitoren, von denen bis zum Jahr 2011 mit weiter steigender Tendenz schon mehr als 46 verschiedene isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden [4].

Das Auffinden von Analoga der zugelassenen PDE-5-Inhibitoren im Rahmen der analytischen Untersuchungen legt grundsätzlich eine Einstufung dieser NEM als Funktionsarzneimittel nahe, da wegen der chemisch-strukturellen Ähnlichkeit von einer diesen entsprechenden Wirkung auszugehen ist – wenn auch mit Unterschieden in Wirkstärke, Nebenwirkungen und Toxizität. Damit diese Einstufung letztlich auch von Gerichten anerkannt wird, werden von den Behörden Daten zur pharmakologischen Wirkung aus der Patentliteratur herangezogen oder – sofern diese nicht verfügbar sind – ggf. In-vitro-Studien zur Bindung am PDE-5-Rezeptor durchgeführt [5]. Zudem handelt es sich bei diesen als Funktionsarzneimittel eingestuften Präparaten um bedenkliche Arzneimittel nach § 5 AMG, da sie nicht amtlich zugelassen sind.

Analyse von Dorovit[®]-Chargen

Eine anonyme Verbraucherbeschwerde war Auslöser einer Kette von Ereignissen, die schließlich im Rückruf dieses Präparates mündete. Der Verbraucher hatte den Behörden Hinweise auf eine arzneiliche Wirkung des Präparates gegeben und auch die ärztlicherseits für Dorovit[®] betriebene →

Tab. 1: **Detektierte PDE-5-Hemmer: Struktur- und Summenformeln der vier Hauptkomponenten in den untersuchten Dorovit[®]-Chargen**

	Bezeichnung	R ₁	R ₂	R ₃	Summenformel (Monoisotopische Masse)
		Thiohomosildenafilil	-H	-C ₂ H ₅	-H
	Thiosildenafilil	-H	-CH ₃	-H	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ (490,1821 u)
	Hydroxythiohomosildenafilil	-H	-C ₂ H ₄ OH	-H	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S ₂ (520,1926 u)
	Thioaildenafilil	-CH ₃	-H	-CH ₃	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ (504,1977 u)

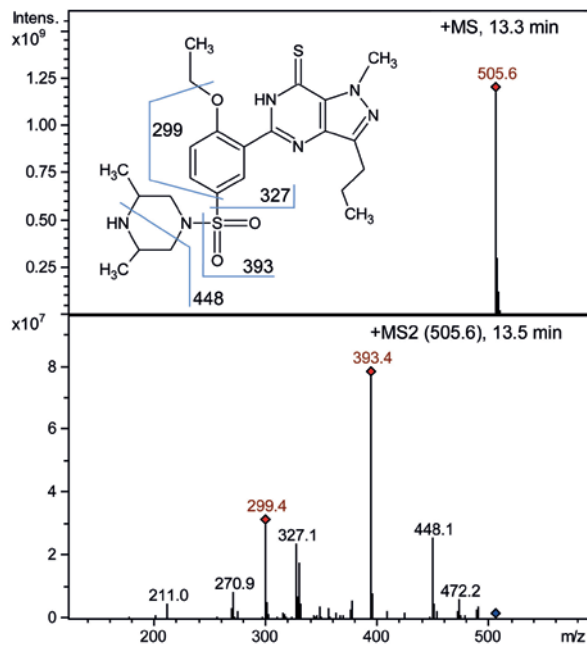


Abb. 1: Ermittlung der chemischen Struktur von Thioaldenafil aufgrund seines Zerfalls im Massenspektrometer.

Werbung moniert. Die Prüfung der produktbezogenen Aussagen durch die Behörden erhärtete den geäußerten Verdacht u. a. aufgrund der Verzehrsempfehlung „1,5 bis 2 Stunden – zuvor“. Um dem Verdacht nachzugehen, erfolgte eine Probenahme durch die für die Lebensmittelüberwachung am Sitz des Unternehmens in Lübeck zuständige Behörde (Umwelt-, Natur- und Verbraucherschutz). In Amtshilfe für die Lebensmittelüberwachung hat die für die Arzneimittelüberwachung zuständige Behörde eine Untersuchung durch ihr zuständige OMCL, die InphA in Bremen, veranlasst.

Aufgrund der vorliegenden Verdachtsmomente wurden von der Behörde drei verschiedene Chargen des Präparates Dorovit® zur analytischen Untersuchung an die InphA übersandt. Diese sollten einem Screening auf Analoga der zugelassenen PDE-5-Inhibitoren unterzogen werden. Für die Identifizie-

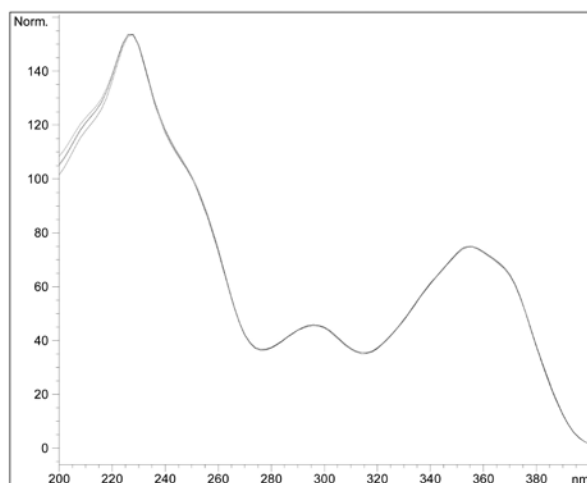


Abb. 2: Überlagerte UV-Spektren der vier nachgewiesenen Sildenafil-Analoga (vgl. Tab. 1).

rung kam eine HPLC/MS-Screeningmethode zum Einsatz, die von der InphA speziell für die Detektion nicht deklarierter Substanzen entwickelt wurde. Der Gehalt wurde mittels einer weiteren speziell entwickelten Methode per HPLC mit UV-Detektion ermittelt.

Die drei Chargen waren jeweils unterschiedlich zusammengesetzt. Als Hauptkomponenten wurden vier Thioderivate von Sildenafil anhand des Zerfalls in der Ionenfalle massenspektrometrisch nachgewiesen (Tab. 1).

Die Ionenfalle liefert zunächst Informationen über die Masse der detektierten Substanz (Abb. 1, oben). Weiterhin werden

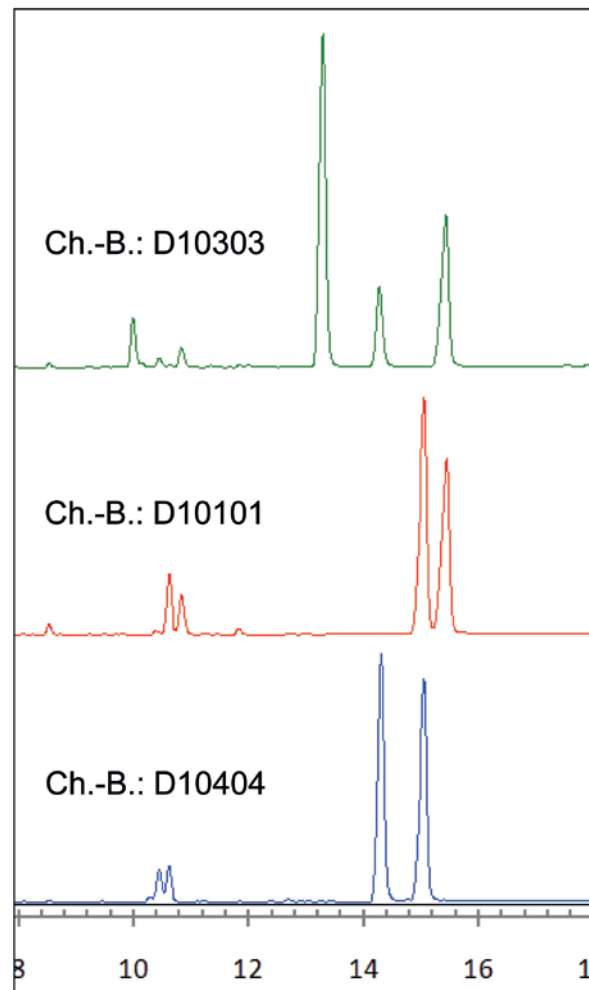


Abb. 3: HPLC/DAD-Chromatogramme der drei untersuchten Chargen Dorovit®.

durch ihre Fragmentierung auch Informationen über ihre chemische Struktur erhalten (Abb. 1, unten). Die Summenformeln der vier strukturell eng verwandten Substanzen wurden mit der hochauflösenden Time-of-Flight-Massenspektrometrie bestätigt.

Aufgrund der Vielfalt der in NEM vorkommenden PDE-5-Inhibitoren liegen nicht für alle die Referenzstandards für quantitative Bestimmungen vor. Im Fall der Dorovit®-Chargen wurde die quantitative Bestimmung mit dem bei der InphA verfügbaren Thioaldenafil durchgeführt. Diese Substanz war zu einem früheren Zeitpunkt aus einer einge-

Tab. 2: **Retentionszeiten (RT) und Gehalt der PDE-5-Hemmer in den untersuchten Dorovit®-Chargen**

Ch.-B.	RT [min]	Substanz	Gehalt
D 10303	13,3	Thioaildenafil	59 mg/Kapsel
	14,2	Hydroxythio-homosildenafil	14 mg/Kapsel
	15,4	Thiohomosildenafil	31 mg/Kapsel
D 10101	15,0	Thiosildenafil	46 mg/Kapsel
	15,4	Thiohomosildenafil	37 mg/Kapsel
D 10404	14,3	Hydroxythio-homosildenafil	43 mg/Kapsel
	15,0	Thiosildenafil	44 mg/Kapsel

sandten Probe isoliert, aufgereinigt und charakterisiert worden. Die Verwendung dieses Standards für die Quantifizierung aller vier Hauptkomponenten (Tab. 1) mit UV-Detektion ist möglich, da deren strukturelle Unterschiede keinen Einfluss auf das chromophore System haben, sodass sie fast identische UV-Spektren aufweisen (Abb. 2).

Die Chromatogramme der Gehaltsbestimmung sind in Abbildung 3, die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung in Tabelle 2 dargestellt.

Aufgrund dieser Ergebnisse und von Literaturdaten zur pharmakologischen Wirkung hat die zuständige Behörde die drei Chargen als zulassungspflichtige Arzneimittel eingestuft („Funktionsarzneimittel“), die nicht verkehrsfähig sind, da eine Zulassung nicht vorliegt. Das Landesamt für soziale Dienste Schleswig Holstein hat den Rückruf →

NEM in Apotheken

In Apotheken werden neben Arzneimitteln in der Regel auch NEM angeboten, die unter die apothekenüblichen Waren gemäß § 25 Apothekenbetriebsordnung fallen. Der Gesetzgeber hat für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und NEM gänzlich unterschiedliche Verfahren vorgesehen. So dürfen Fertigarzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen (§ 21 Abs. 1 AMG) oder registriert hat (§ 38 Abs. 1 AMG bzw. § 39a AMG). Zuständig für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln sind die Arzneimittelüberwachungsbehörden der Länder. NEM hingegen sind Lebensmittel und müssen spätestens beim ersten Inverkehrbringen in Deutschland beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angezeigt werden (§ 5 NemV). Dabei nimmt das BVL keine Bewertung der Produkte auf deren Übereinstimmung mit den lebensmittelrechtlichen Vorschriften und deren Verkehrsfähigkeit vor. Für die Einhaltung der Rechtskonformität ist der Lebensmittelunternehmer selbst verantwortlich. Die Überwachung derselben und der von ihnen angebotenen NEM obliegt den Lebensmittelüberwachungsbehörden der Länder.

dieser Chargen Mitte Februar angeordnet und den Vertrieb aller Chargen von Dorovit® bis zur Klärung vorsorglich untersagt [6]. Nach Erfüllung der in der Ordnungsverfügung genannten Auflagen ist Dorovit® seit Juni wieder als Nahrungsergänzungsmittel in zwei Varianten auf dem Markt. Laut Herstellerangaben sind nur pflanzliche und mineralische Inhaltsstoffe enthalten.

Zusammenfassung

Mit Dorovit® war ein als NEM angebotenes nicht zugelassenes Arzneimittel bis in die deutschen Apotheken gelangt. Es bedurfte eines aufmerksamen Anwenders von Dorovit®, entschlossener Behörden und eines hoch spezialisierten Labors, um die beanstandeten Chargen zurückzurufen und Gefahren für die Anwender des Produktes abzuwenden.

NEM haben ihren berechtigten Platz in der Apotheke. Der Fall Dorovit® zeigt allerdings, dass der für Arzneimittel als sehr sicher zu bezeichnende Vertriebsweg über die Apotheke anfällig ist für die Einschleusung von nicht zugelassenen Arzneimitteln, die als NEM in Verkehr gebracht werden. Bei der Aufnahme von NEM ins Sortiment sollte daher größte

Sorgfalt an den Tag gelegt werden, um den Ruf der Apotheke als sichere Bezugsquelle für Arzneimittel und NEM nicht zu gefährden. |

Literatur

- [1] Sacré P-Y, et al. Development and validation of a ultra-high-performance liquid chromatography-UV method for the detection and quantification of erectile dysfunction drugs and some of their analogues found in counterfeit medicines. J Chromatogr A 2011; 1218: 6439 – 6447.
- [2] Poplawska M, et al. Application of high-performance liquid chromatography with charged aerosol detection for universal quantitation of undeclared phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal dietary supplements. J Pharm Biomed Analysis 2013; 84: 232 – 243.
- [3] Wollein U, Eisenreich W, Schramek N. Identification of novel sildenafil-analogues in an adulterated herbal food supplement. J Pharm Biomed Analysis 2011; 56; 705 – 712.
- [4] Venhuis BJ, de Kaste D. Towards a decade of detecting new analogues of sildenafil, tadalafil and vardenafil in food supplements: a history, analytical aspects and health risks. J Pharm Biomed Analysis 2012; 69: 196 – 208.
- [5] Venhuis BJ, et al. Recent developments in counterfeits and imitations of Viagra, Cialis and Levitra. RIVM Report 370030001/2007.
- [6] Rückruf Dorovit® 1 und 4 Stück, Kapseln Ch.-B.: D 10404, D 10101 und D 10303. DAZ 2013, Nr. 8, S. 130.

Inpha GmbH und die Autoren

Die Inpha GmbH – Institut für pharmazeutische und angewandte Analytik ist das OMCL (Official Medicines Control Laboratory) von sechs Bundesländern. Sie ist u. a. zuständig für die analytische Untersuchung der von den Überwachungsbehörden amtlich entnommenen Proben.

Das Institut wurde 1995 als gemeinsames Arzneimitteluntersuchungsinstitut der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein gegründet (damals unter dem Namen AMI – Arzneimitteluntersuchungsinstitut Nord GmbH). In den Jahren 2001 und 2002 sind Hessen und das Saarland der Gesellschaft beigetreten. Die derzeit 22 Mitarbeiter untersuchen jährlich knapp 900 amtlich entnommene Proben.

Anlass für die Namensänderung Anfang 2013 war, dass die Inpha nun auch Aufträge von Dritten annimmt; dazu zählen Behörden anderer Bundesländer, des Bundes und der Europäischen Gemeinschaft oder internationale Organisationen wie die WHO, aber auch private Kunden wie Verbraucherschutzorganisationen und Medienunternehmen. Dabei wahrt sie streng ihre Unabhängigkeit von der pharmazeutischen Industrie, um ihr Kernge-

schäft – die für die sechs Gesellschafter durchgeführte amtliche Arzneimitteluntersuchung – nicht durch Interessenkonflikte zu beeinträchtigen.

Als Mitglied des europäischen OMCL-Netzwerks nimmt die Inpha auch an der Untersuchung zentral zugelassener Arzneimittel und an europaweiten Marktübersichtsstudien und Ringversuchen teil. Zudem ist sie an der Erstellung von Monografien für das Europäische Arzneibuch und das Internationale Arzneibuch beteiligt.

Weitere Informationen unter www.inpha.de.

Dr. Konrad Horn (links)

Dr. Christian Langfermann (rechts)

Inpha GmbH – Institut für pharmazeutische und angewandte Analytik
Emil-Sommer-Straße 7
28329 Bremen
konrad.horn@inpha.de

