

Höchstmengenvorschläge für Biotin in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzungsmitteln

Die begleitende Hauptstellungnahme „**Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln**“ finden Sie hier: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierte-hoehstmengenvorschlaege-fuer-vitamine-und-mineralstoffe-in-nahrungsergaenzungsmitteln-und-angereicherten-lebensmitteln.pdf>

1. Ergebnis

Für Biotin wurde kein *Tolerable Upper Intake Level*¹ (UL) abgeleitet, und selbst bei Verzehr von Mengen weit oberhalb des Zufuhrreferenzwertes wurden keine nachteiligen gesundheitlichen Effekte beobachtet. Aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) kann daher auf Basis des derzeitigen Kenntnisstandes auf die Festlegung einer Höchstmenge für Biotin zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von sonstigen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs verzichtet werden.

Angesichts der in den vergangenen Jahren bekannt gewordenen Fälle von Verfälschungen labordiagnostischer Untersuchungen durch Biotin empfiehlt das BfR, auf biotinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln grundsätzlich einen Hinweis anzubringen, der besagt, dass Personen, die sich einem Labortest unterziehen müssen, ihre Ärztin / ihren Arzt oder das Laborpersonal darüber informieren sollten, dass sie Biotin einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

2. Begründung

2.1 *Tolerable Upper Intake Level* (UL) und Zufuhrreferenzwert

Der frühere Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (*Scientific Committee on Food*; SCF) hat im Jahr 2001 bei der Bewertung von Biotin zur Ableitung eines UL festgestellt, dass keine systematischen Dosis-Wirkungs-Studien mit Biotin beim Menschen durchgeführt wurden und daher keine Daten für eine quantitative Risikobewertung vorhanden sind. Angesichts dessen konnte kein UL für Biotin abgeleitet werden. Auf Basis der wenigen verfügbaren Daten aus Beobachtungsstudien wurde davon ausgegangen, dass bei den üblicherweise aus diesen Quellen aufgenommen Mengen (zu der Zeit in den 97,5. Zufuhrpercentilen der Erwachsenen bis zu etwa 100 Mikrogramm (μg) pro Tag) das Risiko für negative gesundheitliche Wirkungen durch Biotin aus Lebensmitteln und Supplementen für die Allgemeinbevölkerung gering ist. Allerdings war die Datenlage unzureichend, um Schlussfolgerungen für die Sicherheit von hochdosierten Nahrungsergänzungsmitteln zu ziehen (SCF, 2001).

Die D-A-CH-Gesellschaften haben für Biotin Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr abgeleitet, die für Kinder ab 4 Jahren altersabhängig zwischen 10–15 und 25–35 μg pro Tag und für Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene bei 30–60 μg pro Tag liegen (D-A-CH, 2020; Tabelle 1).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat auf Basis der in Europa beobachteten Aufnahmemengen von Biotin und angesichts der Tatsache, dass dabei keine

¹ *Tolerable Upper Intake Level* = tolerierbare tägliche chronische Aufnahme eines Nährstoffs

Zeichen von Unterversorgung beobachtet wurden, adäquate Zufuhrwerte (*Adequate Intake; AI*) in Höhe von 25 µg pro Tag für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren, in Höhe von 35 µg pro Tag für Jugendliche zwischen 15 und 17 Jahren und von 40 µg pro Tag für Erwachsene festgelegt (EFSA, 2014; Tabelle 1).

Tabelle 1: Zufuhrreferenzwerte (Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr)

Altersgruppen	Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr (D-A-CH, 2020)	Adäquate Zufuhr (EFSA, 2014)
	µg/Tag	
4 bis < 7 Jahre	25	25 (4 bis < 11 Jahre)
7 bis < 10 Jahre	25	
10 bis < 13 Jahre	35	35 (10 bis < 18 Jahre)
13 bis < 15 Jahre	35	
15 bis < 19 Jahre	40	
Erwachsene	40	40 (≥ 18 Jahre)
Schwangere	40	40
Stillende	45	45

2.2 Exposition

Daten zur Zufuhr von Biotin wurden in der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS) II auf der Basis von zwei 24-Stunden-Recalls durch Anwendung der *Multiple Source Method* (MSM) ermittelt. Demnach liegen die Zufuhrmediane von männlichen und weiblichen 15- bis 18-Jährigen in Deutschland bei 45 bzw. 36 µg pro Tag und von erwachsenen Männern und Frauen altersabhängig zwischen 43 und 48 µg pro Tag bzw. zwischen 39 und 42 µg pro Tag (DGE, 2012).

Entsprechend den Daten der EsKiMo-Studie (Ernährungsstudie als KiGGS-Modul) nahmen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren im Median zwischen 37,6 und 39,4 µg pro Tag (Jungen) bzw. zwischen 33,5 und 37,0 µg pro Tag (Mädchen) an Biotin auf. In den 95. Perzentilen erreichten diese Kinder Tageszufuhren zwischen 112 und 133 µg pro Tag (Jungen) bzw. zwischen 89,3 und 141,2 µg pro Tag (Mädchen). Bei den 12- bis 17-jährigen Jungen und Mädchen lagen die Zufuhrmediane zwischen 56,4 und 67,2 µg pro Tag bzw. zwischen 49,0 und 52,2 µg pro Tag; die 95. Zufuhrperzentilen der Jungen und Mädchen dieser Altersgruppen lagen zwischen 204,6 und 284,2 µg pro Tag bzw. zwischen 230,0 und 288,3 µg pro Tag (Mensink et al., 2007).

2.3 Höchstmengen für Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln und sonstigen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs

Für Biotin wurde kein UL festgelegt, und bei Verzehr von Mengen, die aus Lebensmitteln und Supplementen üblicherweise aufgenommen werden, wurden keine nachteiligen gesundheitlichen Effekte beobachtet. Auf Basis dieses Kenntnisstands hatte sich das BfR seit 2016 dafür ausgesprochen, auf die Festlegung einer Höchstmenge für Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zu verzichten. Allerdings wurde in den vergangenen Jahren eine erhöhte Anzahl von Fallberichten falscher

Laborwerte² infolge einer vorherigen oder parallelen Biotineinnahme bekannt, die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Ausschuss für Risikobewertung der Pharmakovigilanz (PRAC) zu einem Signalverfahren geführt hat. Die Bewertung der verfügbaren Daten ergab hinreichende Evidenz für mögliche Interaktionen von oralen Biotinaufnahmen von 150 µg pro Tag und darüber (und parenteralen Aufnahmen von ≥ 60 µg pro Tag) mit klinischen Labortests (EMA, 2019). Bei Dosierungen unter 150 µg pro Tag konnte das Risiko aufgrund unzureichender Daten nicht abschließend bewertet werden.

Da Biotin überwiegend über den Urin ausgeschieden wird, ist bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz von höheren Biotinkonzentrationen im Blut, längeren Halbwertszeiten und demnach einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante Interferenzen auszugehen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wies daher darauf hin, dass bei einer Hochdosis-Biotin-Therapie (im Milligrammbereich), bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Neugeborenen, Kindern und schwangeren Frauen besondere Aufmerksamkeit geboten ist (Katić und Bick, BfArM und PEI, 2018).

Auf Basis der PRAC-Bewertung wurde den EU-Mitgliedsstaaten empfohlen, die Produktinformationen zu Arzneimitteln (zur oralen Einnahme), die ≥ 150 µg Biotin pro Dosis Einheit enthalten, um einen Hinweis zu den beobachteten Interaktionen zu ergänzen und einen entsprechenden Warnhinweis in die Gebrauchsinformationen von solchen Arzneimitteln aufzunehmen (EMA, 2019).

In Deutschland wurden daraufhin die Fachinformation für Arzneimittel zum Einnehmen, die ≥ 150 µg Biotin pro Dosis Einheit enthalten (und für Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, die ≥ 60 µg Biotin pro Dosis Einheit enthalten) und die Gebrauchsinformationen (Beipackzettel) von solchen Arzneimitteln entsprechend aktualisiert^{3,4}. Ferner wurden für medizinisches und pharmazeutisches Personal und Labormitarbeitende Handlungsempfehlungen heraus-

² Verfälschungen (falsch erhöht/positiv oder falsch erniedrigt/negativ) können bei klinischen Immunassays auftreten, deren Testprinzip auf einer Streptavidin-Biotin-Wechselwirkung beruht und die zur Bestimmung einer Vielzahl von Biomarkern, wie z. B. von Hormonen, Herz-, Tumor- oder Infektionsmarkern sowie zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen angewendet werden.

³ In den Fachinformationen wurde unter der Überschrift **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels** folgender Text ergänzt:

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkung auf klinische Laboruntersuchungen

Biotin kann Auswirkungen auf Laboruntersuchungen haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen und die in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen ist bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht und steigt mit höheren Dosen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Laboruntersuchungen muss eine mögliche Auswirkung des Biotins berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Bild beobachtet wird (z. B. Ergebnisse von Schilddrüsenuntersuchungen, die scheinbar auf Morbus Basedow hinweisen, bei asymptomatischen Patienten, die Biotin einnehmen oder falsch negative Troponintestergebnisse bei Patienten mit Herzinfarkt, die Biotin einnehmen). Sofern der Verdacht auf eine Beeinflussung durch Biotin besteht, sollten – sofern verfügbar – alternative Untersuchungen, die für Auswirkungen des Biotins nicht anfällig sind, verwendet werden. Bei der Anforderung von Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, sollte das Laborpersonal konsultiert werden.

⁴ *[Produktname] enthält <Menge> Biotin pro <Dosis Einheit>. Wenn Sie sich einem Labortest unterziehen, müssen Sie Ihrem Arzt oder dem Laborpersonal mitteilen, dass Sie [Produktname] nehmen oder kürzlich eingenommen haben, da Biotin die Ergebnisse solcher Tests beeinflussen kann. Je nach Test können die Ergebnisse aufgrund von Biotin falsch erhöht oder falsch niedrig sein. Ihr Arzt kann Sie vor der Durchführung von Labortests bitten, die Einnahme von [Produktname] zu beenden. Sie sollten sich auch bewusst sein, dass andere Produkte, die Sie einnehmen, wie Multivitamine oder Nahrungsergänzungsmittel für Haare, Haut und Nägel, auch Biotin enthalten und die Ergebnisse von Labortests beeinflussen können. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das Laborpersonal, wenn Sie solche Produkte einnehmen.*

gegeben, wonach Apothekerinnen und Apotheker *bei der Abgabe von biotinhaltigen Produkten Patientinnen und Patienten über das Risiko verfälschter Laborwerte informieren [sollen], wobei die vielfältigen Anwendungsbereiche von Biotin als Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel zu beachten sind* (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Mai 2019).

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) enthalten zurzeit Tagesdosen, die mitunter weit über 150 µg Biotin liegen. Störeffekte auf Labortests können daher auch durch biotinhaltige NEM ausgelöst werden. Da NEM Lebensmittel sind, gilt aber der im Arzneimittelbereich verpflichtende Hinweis für biotinhaltige NEM nicht automatisch. Auch sind NEM freiverkäuflich und werden daher nicht zwangsläufig von Apotheken abgegeben und meist nicht unter ärztlicher Kontrolle eingenommen.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt das BfR, zur Reduzierung des Risikos für Verfälschungen von Laborwerten durch Biotin, auf biotinhaltigen NEM grundsätzlich einen Hinweis anzubringen, der besagt, dass Personen, die sich einem Labortest unterziehen müssen, ihre Ärztin / ihren Arzt oder das Laborpersonal darüber informieren sollten, dass sie Biotin einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Mineralstoffe

A-Z-Index zu Mineralstoffen: https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/mineralstoffe-5074.html

Mitteilung zu Biotin in NEM: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/biotin-in-nahrungsergaenzungsmitteln-kann-labortestergebnisse-beeinflussen.pdf>

Themenseite zur Bewertung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln: https://www.bfr.bund.de/de/bewertung_von_vitaminen_und_mineralstoffen_in_lebensmitteln-54416.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

3. Referenzen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2019). 15.05.2019 – Rote-Hand-Brief zu Biotin: Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotin-Interferenzen. Drug Safety Mail 2019-28. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-28.html>; letzter Zugriff: 05.03.2021.

D-A-CH (2020). Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 5. Ergänzungslieferung. Vollständige Überarbeitung der Kapitel Vitamin A und Biotin in der 2. Auflage, 6. aktualisierte Ausgabe 2020, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn.

DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (Hrsg.). 12. Ernährungsbericht. Bonn, 2012.

EMA (2019). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14-17 January 2019 PRAC meeting on 11 February 2019. EMA/PRAC/905027/2019 Corr2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-january-2019-prac-meeting_en.pdf; letzter Zugriff: 05.03.2021.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. EFSA Journal 12: 3580. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2014.3580>; letzter Zugriff: 05.03.2021.

Katić J, Bick N. Biotininterferenzen: Ein mögliches Problem bei klinischen Laboruntersuchungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI). 4. Ausgabe, 2018: 12-19. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/4-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=7; letzter Zugriff: 05.03.2021.

SCF (2001) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin (expressed on 26 September 2001) SCF/CS/NUT/UPPLEV/55 Final 10 October 2001. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out106_en.pdf; letzter Zugriff: 05.03.2021.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.