

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Einsatz von Vitamin K in der Tierernährung

Stellungnahme des BfR vom 15. Januar 2004

Als „Vitamin K“ wird eine Gruppe chemischer Verbindungen verstanden, die blutgerinnungsfördernd wirken und die Durchlässigkeit der Blutgefäße regulieren. Vitamin K wird in unterschiedlichen Mengen in Pflanzen (K_1), von Mikroorganismen im Darm (K_2) gebildet oder kann synthetisch (K_3) hergestellt werden. Die meisten landwirtschaftlichen Nutztiere sind ausreichend mit Vitamin K versorgt. Ein Mangel kann aber bei intensiv gehaltenem Geflügel, insbesondere bei der Käfighaltung, auftreten. Futterzusatzstoffe, die das Auftreten der Kokzidiose, einer parasitären Krankheit des Geflügels und anderer Tierarten, verhindern sollen, können den Bedarf erhöhen und dadurch einen „sekundären“ Mangel auslösen. Als Folge wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt. Kleinste Verletzungen können dann zu ausgedehnten Blutungen bei den Tieren führen und schließlich auch die Qualität der Schlachtkörper beeinträchtigen.

Um einen Vitamin K-Mangel auszugleichen, sind deshalb auf europäischer Ebene verschiedene Vitamin K-Verbindungen zum Einsatz in der Tierernährung zugelassen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung hält die Verfütterung dieser Verbindungen an Geflügel in den vorgeschriebenen Dosierungen sowohl für die Tiere als auch für Anwender und Verbraucher gesundheitlich für unbedenklich.

Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat in der Vergangenheit wiederholt Anfragen zu möglichen gesundheitlich bedenklichen Wirkungen von Vitamin K in Futtermitteln auf Mensch und Tier erhalten. Unter Berücksichtigung toxikologischer Aspekte (soweit hierzu wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen) hat das Bundesinstitut den Einsatz von Vitamin K in der Tierernährung bewertet.

Vitamin K ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe chemischer Verbindungen, die eine Wirkung zur Aufrechterhaltung der Blutgerinnung haben (Koagulationsvitamin). Die Vitamine der K-Gruppe und einige Vitamin K-aktive Substanzen mit der Wirksamkeit der natürlichen K-Vitamine leiten sich vom 1,4-Naphthochinon oder 1,4-Naphthohydrochinon bzw. vom 2-Methyl-1,4-naphthochinon ab.

Ergebnis

Dem Bundesinstitut für Risikobewertung liegen bis zum heutigen Tag keine wissenschaftlich begründeten Hinweise vor, die es zum gegenwärtigen Zeitpunkt rechtfertigen würden, dass Vitamin K in Futtermitteln toxikologisch nachbewertet werden müsste. Diese Sicht schließt andere Vitamin K-aktive Stoffe ein.

Die zugelassenen Vitamin K-Verbindungen stellen nach derzeitigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand in niedrigen Dosierungen, wie sie im Futter eingesetzt werden, keine Gefährdung der Gesundheit der Zieltierart dar. Eine Gefährdung der Gesundheit des Anwenders oder des Verbrauchers von Lebensmitteln, die von solchen Tieren stammen, ist wissenschaftlich nicht belegt.

Begründung

Zum Vorkommen von Vitamin K-Verbindungen

Das von Pflanzen gebildete Vitamin K₁ (Synonyma: Phytomenadion, Phyllochinon) liegt insbesondere im Grünfütter und den entsprechenden Grünmehlen vor. Getreide, Knollen- und Wurzelfrüchte sowie Ölsaaten enthalten nur geringe Konzentrationen an Vitamin K₁.

Vitamin K₂ wird hauptsächlich durch Mikroorganismen gebildet. Die landwirtschaftlichen Nutztiere profitieren in unterschiedlichem Umfang von dieser Synthese von Vitamin K₂-Verbindungen (z.B. 3-(all-trans)-Farnesylgeranylgeranyl-menadion) im Darmtrakt.

Vitamin K₃ wird als Menadion bezeichnet. Es wird synthetisch hergestellt. Daneben gibt es noch weitere synthetisch hergestellte Vitamin K-aktive Verbindungen, die für die Tierernährung von Bedeutung sind.

Physiologische Bedeutung

Die wichtigste Funktion ist der lebensnotwendige Schutzmechanismus zur Aufrechterhaltung der Blutgerinnung durch Regulation und Aufrechterhaltung der normalen Prothrombinbildung. Die wichtigste Funktion des Vitamin K ist seine Wirkung als Coenzym bei der Carboxylierung von Glutaminsäure zur γ -Carboxyglutaminsäure. Die bekannten Vitamin K-abhängigen Proteine, wie Prothrombin, die Blutgerinnungsfaktoren VII, IX, und X und das Osteocalcinin, enthalten alle die γ -Carboxyglutaminsäure. Aus Prothrombin entsteht Thrombin, das wiederum Fibrinogen in Fibrin überführt und dadurch die Blutgerinnung bewirkt. Die K-Vitamine regulieren außerdem die Permeabilität der Blutgefäße.

Mangelercheinungen

Der Bedarf von erwachsenen Rindern und Schweinen an Vitamin K wird überwiegend durch mikrobielle Eigensynthese im Gastrointestinaltrakt gedeckt. Beim Kalb und beim Ferkel ist wegen der noch unzureichenden mikrobiellen Besiedlung des Gastrointestinaltraktes bei der Aufzucht ein Sicherungszusatz empfehlenswert. Der Vitamin K-Bedarf des Geflügels wird durch die Eigensynthese nicht gedeckt.

Alimentär bedingter Mangel infolge ungenügender Zufuhr an Vitamin K mit dem Futter kann im allgemeinen nur bei intensiv gehaltenem Geflügel auftreten, da hierbei eine Grünfütterung entfällt und im Gegensatz zum Wiederkäuer und Schwein die enterale Synthese, vor allem bei der Käfighaltung (weitgehende Ausschaltung von Koprophagie), nicht bedarfsdeckend ist. Zusätzlich kann sich beim heranwachsenden Geflügel der Einsatz von Futterzusatzstoffen beim Auftreten von Kokzidiose für Vitamin K bedarfserhöhend auswirken (Mangel sekundären Ursprungs).

Erwähnenswert als Auslöser eines Vitamin K-Mangels ist die alimentäre Aufnahme von Vitamin K-Antagonisten, wie dem Dikumarol, welches z.B. im Steinklee (*Melilotus officinalis*) sowie einigen Kräutern enthalten ist.

Vitamin K-Mangel setzt die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herab. Geringe innere und äußere Verletzungen können unter Mangelbedingungen zu ausgedehnten Blutungen in verschiedenen Geweben führen und eine verminderte Schlachtkörperqualität bewirken. Weitere Folgen eines Vitamin K-Mangels sind Anämie und unzureichend entwickeltes Knochenmark.

Versorgung beim Geflügel

Der Ausschuss für Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie hat 1999 Empfehlungen zur Vitaminversorgung der Legehennen und Masthühner (Broiler) vorgelegt. Danach wurde für das fettlösliche Vitamin K₃ eine Empfehlung zur alimentären Versorgung von Küken, Junghennen, Legehennen, und Masthühnern von 0,6 mg/kg Futtertrockenmasse und bei Zuchthennen von 1,1 mg/kg Futtertrockenmasse festgelegt. In der folgenden Tabelle sind die Empfehlungen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie umgerechnet und in Konzentrationen im Futtermittel, bezogen auf die jeweilige Vitamin K-aktive Substanz als Reinsubstanz, angegeben.

Verbindungen mit Vitamin K-Aktivität	CAS Registry Number	Summenformel und Molekulargewicht (MG)	Empfehlungen zur alimentären Versorgung von Geflügel (Legehennen und Masthühner)
Vitamin K₁:			
Vitamin K ₁ 3-Phytyl-menadion	84-80-0	C ₃₁ H ₄₆ O ₂ MG 450,7	
Vitamin K-aktive Substanzen:			
MSB-Präparat und Reinsubstanz Menadion-Natriumbisulfit (das "S" steht für "Natrium" = Natrium)	130-37-0	C ₁₁ H ₉ O ₅ S Na MG 276,2	0,96-1,76 mg MSB/kg Futter TM
MPB-Präparat Menadion-Pyrimidin-(4,6-dimethyl-2-hydroxy)-Bisulfit	14451-99-1	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ S MG 378,2	1,32-2,42 mg MPB/kg Futter TM
MNB-Präparat Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit	73581-79-0	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ S MG 376,2	1,31-2,4 mg MNB/kg Futter TM

Nach geltendem deutschem Futtermittelrecht sind das Vitamin K₁ sowie folgende Vitamin K-aktive Verbindungen für alle Tierarten/Tierkategorien in allen Futtermitteln ohne Mengengrenzung zugelassen:

- Menadion-Dimethylpyrimidinolbisulfit-Präparat
- Menadion-Natriumbisulfit-Präparat
- Menadion-Natriumbisulfit-Reinsubstanz
- Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit-Präparat

Alle Formen von Vitamin K und Vitamin K-aktive Substanzen sind geeignet, einen Vitamin K-Mangel (gestörte Blutgerinnung) zu beheben.

Zur Toxikologie von Vitamin K-aktiven Substanzen

Toxikologische Untersuchungen zu futtermittelrechtlich gelisteten Vitamin K-aktiven Substanzen Menadion-Dimethylpyrimidinolbisulfit-Präparat, Menadion-Natriumbisulfit-Reinsubstanz, Menadion-Natriumbisulfit-Präparat, Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit-Präparat:

Menadion-Natriumbisulfit (MSB) wurde an Agaporniden (Ziervögel) über einen Zeitraum von sechs Monaten in steigenden Konzentrationen über das Futter verabreicht. Die MSB-Konzentrationen in den Diäten erreichten dabei eine etwa 200-fache Überdosierung bezogen auf die Versorgungsempfehlung für Ziervögel. In den Versuchsgruppen zeigte sich weder ein negativer Effekt der MSB-Supplementierung auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Tiere, noch wurden negative Einflüsse auf das hämatopoetische System der Tiere beobachtet. Zudem waren keine negativen Auswirkungen auf die Organe der Vögel (u.a. Leber) zu verzeichnen (Hupfeld et al., 2003).

Menadion-Natriumbisulfit (MSB), verabreicht an Legehennen in einer Dosierung von 1000 mg/kg der Ration (bezogen auf das Menadion) über 31 Tage, hatte keinen Einfluss auf deren Legeleistung (Suzuki and Okamoto, 1997).

Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit und Menadion-Dimethylpyrimidinolbisulfit wurden in Dosierungen bis 6000 mg/kg in der Ration (bezogen auf Menadion) über 14 Tage an Hühnerküken verabreicht. Bei 3000 mg Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit pro kg Futter kam es zu reduzierter Gewichtszunahme, verminderter Futteraufnahme und Futterverwertung sowie zu einer Verminderung der Hämoglobinkonzentration im Blut, während Menadion-Dimethylpyrimidinolbisulfit keine Krankheitsanzeichen auslöste (Oduho et al., 1993).

Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit, verabreicht an wachsende Schweine über einen Zeitraum von 28 Tagen, hatte in einer Dosierung von 100 mg/kg Futter keinen negativen Einfluss auf Lebendgewicht, Futteraufnahme und Futterverwertung der Tiere. Erst bei 500 bzw. 2500 mg Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit/kg Futter zeigten sich signifikante Veränderungen bei den Serum-Enzymaktivitäten ALT und AST.

Weitere toxikologische Studien zum Einsatz von Vitamin K-aktiven Verbindungen sind bislang nicht verfügbar. Untersuchungen zu Einzelheiten über den Metabolismus der Vitamin K-aktiven Verbindungen sowie der Gewebeverteilung von Metaboliten im lebensmittelliefernden Tier liegen dem BfR nicht vor.

Das oft im Zusammenhang mit den futtermittelrechtlich gelisteten Vitamin K-aktiven Substanzen genannte Menadion ist, anders als diese, im Anhang 3 zur deutschen Futtermittelverordnung nicht aufgeführt. Menadion und Vitamin K₁, verwendet als Tierarzneimittel, haben bei der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) ein MRL(Maximum Residue Limit)-Verfahren im Rahmen der EG-Verordnung 2377/90 durchlaufen. Der Bericht des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) vom Juni 1998 legt dar, dass bei der Verabreichung von hohen Dosen toxische Erscheinungsbilder bei Tieren beobachtet werden. Bei akuten Toxizitätsstudien an Mäusen lag die LD₅₀ bei oraler Verabreichung von Phytomenadion über 25g/kg und von Menadion über 500 mg/kg Körpergewicht! Aufgrund dieser Beobachtungen hat der Ausschuss Vitamin K₁ als praktisch nicht toxisch und Menadion als mäßig toxisch ("moderately toxic") eingestuft. Weiter wird dort angeführt, dass keine Studien zur Verträglichkeit am Zieltier sowie zur Toxizität, Embryo-/Foetotoxizität, Mutagenität und Karzinogenität verfügbar sind (EMA, 1998). Die Vorlage derartiger Unterlagen wird jedoch aufgrund der langen Geschichte der sicheren Anwendung von Vitamin K in der Human- und Veterinärmedizin als nicht notwendig erachtet. Abschließend wird die Aufnahme sowohl von Phytomenadion (Vit. K₁) als auch von Menadion (Vit. K₃) in

Anhang 2 der Verordnung (EG) 2377/90 vorgeschlagen. Die vorgeschlagene Einstufung besagt, dass der Wirkstoff unter toxikologischen bzw. vorliegenden rückstandsrelevanten Gesichtspunkten als unbedenklich anzusehen ist.

Vitamin K wird seit über 30 Jahren weltweit in der Tierernährung eingesetzt, dies schließt die Verwendung von anderen Vitamin K-aktiven Verbindungen ein. Wissenschaftliche Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen im Rahmen dieses Einsatzes liegen nicht vor.

Gemäß der neuen Verordnung (EG) 1831/2003 über Zusatzstoffe in der Tierernährung vom 22.9.2003 müssen alle Futterzusatzstoffe, somit auch die Vitamine, bis zum November 2004 bei der Europäischen Kommission erneut angemeldet werden. Gleichzeitig sind Unterlagen zur Bewertung an die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zu übersenden. Dazu gehören u.a. Methoden zur Analyse des Zusatzstoffes in Futtermitteln entsprechend der vorgesehenen Verwendung und gegebenenfalls des Analyseverfahrens zur Bestimmung der Rückstandsmenge des Futtermittelzusatzstoffes oder seiner Metaboliten in Lebensmitteln.

Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass die zugelassenen Vitamin K-Verbindungen in niedrigen Dosierungen, wie sie im Futter eingesetzt werden, keine Gefährdung der Gesundheit der Zieltierart und keine Gefährdung der Gesundheit des Anwenders oder des Verbrauchers darstellen. Dem Bundesinstitut für Risikobewertung liegen bis zum heutigen Tag keine wissenschaftlich begründeten Hinweise vor, die es zum gegenwärtigen Zeitpunkt rechtfertigen würden, dass Vitamin K toxikologisch nachbewertet werden müsste.

Literatur

- Ausschuss für Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (1999): Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Legehennen und Masthühner (Broiler), Energie- und Nährstoffbedarf landwirtschaftlicher Nutztiere; Nr. 7. DLG-Verl., Frankfurt/Main
- EMEA (1998): Committee for Veterinary Medicinal Products: Phytomenadione (K1) and Menadione (Vitamin K 3), Summary report (<http://www.emea.eu.int/>)
- Fritz, J.C. (1969): Vitamin K deficiency in chicks fed practical diets. *Poultry Sci.* **48**, 738-737
- Gassmann, B. (2001): Dietary Reference Intakes (DRI), Report 4: Vitamine A und K. Übersicht, Kommentar und Vergleich mit den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr. *Ernährungs-Umschau* **48**, 109-112
- Griminger, P. (1964): Effect of vitamin K nutrition of the dam on the hatchability and prothrombin level in the offspring. *Poultry Sci.* **43**, 1289-1290
- Henning, A. (Hrg.) (1972): Mineralstoffe, Vitamine, Ergotropika. VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag Berlin
- Hupfeld, C., P. Wolf, J. Kamphues (2003): Investigations in pet birds' (lovebirds) tolerance against different concentrations of vitamin K₃-supplementation in the diet. Abstracts, 9th Symposium Vitamins and Additives in Nutrition of Man and Animal, September, 24th and 25th, 2003, Jena, p 17
- Jin, S. and J.L.Sell (2001): Dietary Vitamin K1 requirement and comparison of biopotency of different vitamin K source for young turkeys. *Poultry Sci.* **80**, 615-620
- Kirchgessner, M. (1997): Tierernährung. 10 neu bearb. Aufl., Verlags Union Agrar
- Marchetti, M., Tassinari, M., Marchetti, S. (2000): Menadione nicotinamide bisulphite as a source of vitamin K and niacin activities for the growing pig. *Animal Science* **71**, 111-117
- Nelson, T.S. and L.C. Norris (1960): Studies on the vitamin K requirement of the chick. *J. Nutrition.* **72**, 137-144

- Nelson, T.S. and L.C. Norris (1961a): Studies on the vitamin K requirement of the chick. II. Effect of sulfa quinoxaline on the quantitative requirements of the chick for vitamin K, menadione and menadione sodium bisulfite. J. Nutrition. 73, 135-142
- Nelson, T.S. and L.C. Norris (1961b): Studies on the vitamin K requirement of the chick. The effect of age and cecectomy on the vitamin K requirement of the chick. Poultry Sci. 40, 392-395
- NRC (1987): National Research Council. Nutrient Requirements of Poultry. 9th revised Edition., National Academy Press, Washington, D.C.
- NRC (1987): National Research Council. Vitamin Tolerance of Animals. National Academy Press, Washington, D.C.
- Oduho, G.W., T.K. Chung, D.H. Baker (1993): Menadione nicotinamide bisulfite is a bioactive source of vitamin K and niacin activity for chicks. J. Nutrition, 123, 737-743
- Suzuki, Yoshio, and Masayuki Okomoto (1997): Production of hen's eggs rich in vitamin K. Nutrition Research, 17, 1607-1615
- Veltmann, J. R. Jr. and E. Ross (1985): Avitaminose K and the lack of heart lesions in poultry. Poultry Sci. 42, 1245-1246