

Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter,
E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen

Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln

Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte

Teil I

Impressum

BfR Wissenschaft

Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen

Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln -
Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte

Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Berlin 2004 (BfR-Wissenschaft 03/2004)
241 Seiten, 4 Abbildungen, 22 Tabellen
€ 15,-

Druck: Inhalt und buchbinderische Verarbeitung
BfR-Hausdruckerei Dahlem

ISSN 1614-3795 ISBN 3-931675-87-4

Inhalt

1	Vorwort	11
2	Glossar und Abkürzungen	13
3	Einführung	15
3.1	Problemschilderung	15
3.2	Prinzipien der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen	16
3.3	Vorgehensweise zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte	17
3.3.1	Berichtsgliederung und -aufbau	17
3.3.2	Prinzipien zur Ableitung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	19
3.3.2.1	Theoretische Grundlagen	19
3.3.2.1.1	Ableitung der für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel tolerierbaren Vitamin- und Mineralstoffmengen	19
3.3.2.1.2	Ableitung der tolerierbaren Gesamtaufuhrmenge eines Vitamins oder Mineralstoffs für Nahrungsergänzungsmittel bzw. der Gesamtaufuhrmenge für angereicherte Lebensmittel	20
3.3.2.1.3	Ableitung der Höchstmenge (TL _{NEM}) für Nahrungsergänzungsmittel	20
3.3.2.1.4	Ableitung der Höchstmenge (TL _{ang. LM}) für angereicherte Lebensmittel	21
3.3.2.2	Praktische Umsetzung	22
3.4	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	22
3.5	Literatur	26
4	Risikobewertung von Vitamin A	29
4.1	Zusammenfassung	29
4.2	Nährstoffbeschreibung	30
4.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	30
4.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	30
4.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	31
4.3	Risikocharakterisierung	34
4.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	34
4.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	36
4.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	37
4.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin A	38
4.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin A in Nahrungsergänzungsmitteln	39
4.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	39
4.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin A in angereicherten Lebensmitteln	40
4.5	Wissenslücken	41
4.6	Literatur	41
4.7	Anhang	45

5	Risikobewertung von β-Carotin	47
5.1	Zusammenfassung	47
5.2	Nährstoffbeschreibung	47
5.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	47
5.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	48
5.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	50
5.3	Risikocharakterisierung	52
5.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	52
5.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	55
5.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	55
5.4	Sichere Gesamttageszufuhr von β-Carotin	56
5.4.1	Ableitung der Höchstmenge für β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln	57
5.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln	57
5.4.1.2	Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von β -Carotin in angereicherten Lebensmitteln	58
5.5	Wissenslücken	59
5.6	Literatur	59
6	Risikobewertung von Vitamin D	63
6.1	Zusammenfassung	63
6.2	Nährstoffbeschreibung	63
6.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	63
6.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	64
6.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	65
6.3	Risikocharakterisierung	67
6.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	67
6.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	68
6.3.2.1	Mangel	68
6.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	71
6.3.3.1	Übersorgung	71
6.3.3.2	Mögliche Risikogruppen	72
6.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin D	72
6.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln	74
6.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	74
6.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin D in angereicherten Lebensmitteln	77
6.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	77
6.5	Wissenslücken	78
6.6	Literatur	79
7	Risikobewertung von Vitamin E	87
7.1	Zusammenfassung	87
7.2	Nährstoffbeschreibung	88
7.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	88
7.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	89
7.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	91
7.3	Risikocharakterisierung	92

7.3.1	Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)	92
7.3.1.1	Erhöhte Blutungsgefahr	92
7.3.1.2	Interaktion mit Vitamin C	93
7.3.1.3	Andere unerwünschte Effekte	94
7.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	94
7.3.2.1	Mangel	94
7.3.2.2	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	94
7.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	95
7.3.3.1	Übersorgung	95
7.3.3.2	Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Vitamin E	95
7.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin E	95
7.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin E in Nahrungsergänzungsmitteln	98
7.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	99
7.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin E in angereicherten Lebensmitteln	100
7.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	100
7.5	Literatur	101
8	Risikobewertung von Vitamin K	105
8.1	Zusammenfassung	105
8.2	Nährstoffbeschreibung	105
8.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	105
8.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	106
8.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	107
8.3	Risikocharakterisierung	108
8.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	108
8.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	109
8.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	111
8.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin K	111
8.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin K in Nahrungsergänzungsmitteln	111
8.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	112
8.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin K in angereicherten Lebensmitteln	113
8.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	114
8.5	Wissenslücken	114
8.6	Literatur	115
9	Risikobewertung von Vitamin B₁	119
9.1	Zusammenfassung	119
9.2	Nährstoffbeschreibung	120
9.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	120
9.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	120
9.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	121
9.3	Risikocharakterisierung	123
9.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	123
9.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	123
9.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	124
9.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Thiamin	124

9.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Thiamin in Nahrungsergänzungsmitteln	124
9.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	125
9.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Thiamin in angereicherten Lebensmitteln	126
9.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	126
9.5	Literatur	127
10	Risikobewertung von Vitamin B₂	131
10.1	Zusammenfassung	131
10.2	Nährstoffbeschreibung	132
10.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	132
10.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	132
10.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	133
10.3	Risikocharakterisierung	135
10.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	135
10.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	135
10.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	136
10.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Riboflavin	136
10.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Riboflavin in Nahrungsergänzungsmitteln	137
10.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	137
10.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Riboflavin in angereicherten Lebensmitteln	138
10.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	138
10.5	Literatur	139
11	Risikobewertung zu Niacin	143
11.1	Zusammenfassung	143
11.2	Nährstoffbeschreibung	144
11.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	144
11.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	144
11.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	146
11.3	Risikocharakterisierung	147
11.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	147
11.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	147
11.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	148
11.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Niacin	148
11.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln	150
11.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Niacin in angereicherten Lebensmitteln	151
11.5	Literatur	152
12	Risikobewertung von Vitamin B₆	155
12.1	Zusammenfassung	155
12.2	Nährstoffbeschreibung	155
12.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	155
12.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	156
12.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)	157
12.3	Risikocharakterisierung	159

12.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	159
12.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	160
12.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	160
12.4	Sichere Gesamttageszufuhr	160
12.4.1	Ableitung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln	161
12.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	163
12.4.2	Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln	163
12.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	163
12.5	Wissenslücken	164
12.6	Literatur	164
13	Risikobewertung von Folsäure	169
13.1	Zusammenfassung	169
13.2	Nährstoffbeschreibung	170
13.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	170
13.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	170
13.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	173
13.3	Risikocharakterisierung	177
13.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	177
13.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	178
13.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	179
13.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Folaten und Folsäure	179
13.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Folsäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	180
13.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von Folsäure in NEM	181
13.4.1.2	Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von Folsäure in angereicherten Lebensmitteln	182
13.5	Wissenslücken	184
13.6	Literatur	185
14	Risikobewertung von Pantothersäure	191
14.1	Zusammenfassung	191
14.2	Nährstoffbeschreibung	191
14.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	191
14.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	192
14.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)	192
14.3	Risikocharakterisierung	193
14.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	193
14.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	193
14.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	194
14.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Pantothersäure	194
14.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Pantothersäure in Nahrungsergänzungsmitteln	194
14.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	194
14.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Pantothersäure in angereicherten Lebensmitteln	195
14.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	195
14.5	Literatur	196

15	Risikobewertung von Biotin	199
15.1	Zusammenfassung	199
15.2	Nährstoffbeschreibung	199
15.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	199
15.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	199
15.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	201
15.3	Risikoabschätzung	203
15.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	203
15.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	203
15.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	204
15.4	Sichere Gesamttageszufuhr	204
15.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln	204
15.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	204
15.4.2	Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln	205
15.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	205
15.5	Wissenslücken	206
15.6	Literatur	206
16	Risikobewertung von Vitamin B₁₂	211
16.1	Zusammenfassung	211
16.2	Nährstoffbeschreibung	211
16.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	211
16.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	212
16.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	214
16.3	Risikocharakterisierung	215
16.3.1	Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)	215
16.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	215
16.3.2.1	Mangel	215
16.3.2.2	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	216
16.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	217
16.3.3.1	Übersorgung	217
16.3.3.2	Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Verwendung von Cyanocobalamin	217
16.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin B₁₂	217
16.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin B ₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln	218
16.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	218
16.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin B ₁₂ in angereicherten Lebensmitteln	219
16.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	220
16.5	Literatur	221
17	Risikobewertung von Vitamin C	225
17.1	Zusammenfassung	225
17.2	Nährstoffbeschreibung	225
17.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	225
17.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	226
17.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	228
17.3	Risikocharakterisierung	229
17.3.1	Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)	229

17.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	230
17.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	231
17.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin C	231
17.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin C in Nahrungsergänzungsmitteln	233
17.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Vitamin C in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs	234
17.5	Wissenslücken	234
17.6	Literatur	235
18	Abbildungsverzeichnis	237
19	Tabellenverzeichnis	239

1 Vorwort

Das BfR (vormals BgVV) befasst sich seit dem Jahr 2000 mit der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen in Lebensmitteln. In die nun in zwei Bänden in der Reihe BfR-Wissenschaft vorliegende, umfassende Dokumentation wurden auch externe Experten eingebunden, um einen möglichst tragfähigen Konsens bei der wissenschaftlichen Risikobewertung zu erzielen. Beteiligt waren Fachleute der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), der Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel (BFEL), des Robert Koch-Institutes (RKI), des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung (DIfE) und des Forschungsinstitutes für Kinderernährung in Dortmund sowie Einzelexperten. Der vorliegende Teil I der Dokumentation behandelt die "Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte". Band II erscheint ebenfalls in der Reihe BfR-Wissenschaft als Heft 04/2004 und trägt den Titel "Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte".

Die Dokumentation soll als Diskussionsgrundlage und Entscheidungshilfe bei der Festlegung von Nährstoff-Höchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel durch das Risiko-Management in Deutschland und der Europäischen Gemeinschaft dienen. Die Festlegung von Höchstmengen wurde in den Artikeln 5 und 13 der „Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. 06. 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel“ angekündigt. Auch der Entwurf für eine „Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln“ (KOM (2003) 671 vom 10.11.2003 in Verbindung mit Artikel 16 dieser Verordnung) sieht die Festsetzung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe durch die Kommission mit Unterstützung des Ständigen Ausschusses für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit vor.

Für die Festsetzung derartiger Höchstmengen müssen sowohl die wahrscheinlich unbedenklichen täglichen Zufuhrmengen eines Vitamins und Mineralstoffs (so genannte tolerierbare höchste tägliche Zufuhrmengen, "Tolerable Upper Intake Levels") als auch die Zufuhr dieser Nährstoffe durch gewöhnliche Lebensmittel in der Bevölkerung berücksichtigt werden. Gleichzeitig sollen die empfohlenen Tageszufuhrmengen für einen Nährstoff in die Entscheidung für die Festsetzung einer Höchstmenge in einem Lebensmittel einbezogen werden. Während Tolerable Upper Intake Levels von verschiedenen wissenschaftlichen Gremien abgeleitet bzw. definiert wurden, unternimmt die vorliegende Dokumentation den Versuch, Wege aufzuzeigen, wie aus Tolerable Upper Intake Levels, dem Tagesverzehr und dem empfohlenen Tagesverzehr, Höchstmengen von Vitaminen und Mineralstoffen in einem einzelnen Lebensmittel errechnet werden können.

Diese „kombinierten“ Höchstmengen sind dafür gedacht, ausreichende Ergänzungsmöglichkeiten für unterversorgte Gruppen in der Bevölkerung zu schaffen, ohne die definierten tolerierbaren täglichen Zufuhrmengen (wesentlich) zu überschreiten. Je nach angestrebtem Schutzniveau gibt es verschiedene Möglichkeiten der Regelung, die in der zweibändigen Dokumentation unter Erwähnung ihrer Vor- und Nachteile dargelegt werden. Die politische Entscheidung für eine der aufgezeigten Möglichkeiten, soll dadurch nicht vorweggenommen werden. Sie fällt auf gemeinschaftlicher europäischer Ebene.



Professor Dr. Dr. Andreas Hensel
Präsident des BfR

2 Glossar und Abkürzungen

ACE-Getränke	Getränke, die mit Provitamin A und den Vitaminen C und E angereichert sind
ADI-Wert	Acceptable Daily Intake = Dosis z.B. eines Lebensmittelzusatzstoffes, die täglich und lebenslang aufgenommen werden kann, ohne nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit zu haben
AFSSA - Expert Committee on Human Nutrition	Ernährungs-Experten-Komitee der Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ATBC-Studie	Alpha-Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Trial (Alpha-Tocopherol-Beta-Carotin-Krebspräventionsstudie)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BGA	Bundesgesundheitsamt
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
CARET-Studie	β -Carotene Cancer and Retinol Efficiency Trial
CAS-Nummer	Chemical Abstracts Service. Ordnungssystem, das einer chemischen Substanz eine eindeutige Nummer (= CAS-Nummer) zuordnet
D-A-CH	Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DiätVO	Verordnung über diätetische Lebensmittel
DINF	Dietary Intake by Normal Food (upper percentile) Exposition durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs (oberes Perzentil)
DONALD-Studie	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study
EAR	Estimated average requirement
EFSA	European Food Safety Authority
Empfehlungen	Mengen für Nährstoffe, die von Werten des durchschnittlichen Bedarfs abgeleitet und um die zweifache Standardabweichung erhöht wurden. Die Zufuhr dieser Mengen deckt bei nahezu 98% aller Personen einer Population den Bedarf und schützt vor Gesundheitsschäden (D-A-CH, 2000) > Referenzwerte
EPIC-Studie	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Study
EU	Europäische Union
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals (Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FNB	Food and Nutrition Board des Institute of Medicine (IOM)
FSA	Food Standards Agency (UK)
Guidance Level	Levels that would not be expected to be associated with adverse effects but acknowledging that such levels may not be applicable to all life stages or for life-long intake and where establishing Safe Upper Levels was not possible. Guidance levels should not be used as Safe Upper Levels (Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, 2003)
IOM	Institute of Medicine der National Academy of Science (NAS)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level; lowest intake (or experimental dose) of a nutrient at which an adverse effect has been identified (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)
MEF	Multi-Exposure Factor = Multiexpositionsfaktor (geschätzte Anzahl an NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff)
MRDR-Test	Modified Relative Dose Response-Test
NAS	National Academy of Science (USA)
NEM	Nahrungsergänzungsmittel (Dietary supplement)
NHS	Nurses' Health Study
NOAEL	No-observed-adverse-effect level; the highest intake (or experimental dose) of a nutrient at which no adverse effects have been observed in the individuals studied (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)

NVS	Nationale Verzehrsstudie
OTC-Produkte	Over-the-counter-Produkte (frei verkäufliche Arzneimittel)
Perzentile	Ein bestimmter Wert in einer Datenmenge, unterhalb dessen ein bestimmter Prozentsatz aller Messwerte liegt. Die 10-Perzentile stellt zum Beispiel den Wert dar, der von 10% der Messwerte unterschritten und von 90% überschritten wird.
PHS	Physician's Health Study
PRI	Population Reference Intakes (Bevölkerungsreferenzwerte) des SCF
RDA	Recommended dietary allowances
Referenzwerte	Mengen für Nährstoffe, von denen angenommen wird, dass sie nahezu alle Personen der jeweils angegebenen Bevölkerungsgruppe vor ernährungsbedingten Gesundheitsschäden schützen und bei ihnen für eine volle Leistungsfähigkeit sorgen. Darüber hinaus sind sie dazu bestimmt, eine gewisse Körperreserve zu schaffen, die bei unvermittelten Bedarfssteigerungen sofort und ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen verfügbar ist (D-A-CH, 2000). Es werden unterschieden: ➤ Empfehlungen ➤ Schätzwerte ➤ Richtwerte
Richtwerte	Orientierungshilfen für Nährstoff-Mengen, wenn aus gesundheitlichen Gründen eine Regelung der Zufuhr zwar nicht innerhalb scharfer Grenzwerte, aber doch in bestimmten Bereichen notwendig ist (D-A-CH, 2000) ➤ Referenzwerte
Safe Upper Level (SUL)	Represents an intake that can be consumed daily over lifetime without significant risk to health. (Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, 2003)
SCF	Scientific Committee on Food (Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission)
Schätzwerte	Mengen für Nährstoffe, für die der Bedarf des Menschen noch nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit bestimmt werden kann. Die Schätzwerte geben jedoch gute Hinweise auf eine angemessene und gesundheitlich unbedenkliche Zufuhr (D-A-CH, 2000). ➤ Referenzwerte
TDI	Tolerable daily intake (Tolerierbare tägliche Aufnahme)
TL	Tolerable level in a single dietary supplement (Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration eines Nahrungsergänzungsmittels)
Tolerable Upper Intake Level (UL)	➤ The maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans. (Scientific Committee on Food: Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final. 28. November 2000) ➤ The highest average daily nutrient intake level likely to pose no risk of adverse health effects to almost all individuals in the general population. As intake increases above the UL, the potential risk of adverse effects increases. (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)
UF	Uncertainty factor
Upper Intake Level (UL)	The highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects to almost all individuals in the general population. (Nordic Council: Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to food and food supplements. Copenhagen 2001, Tema-Nord 2001: 519)
VERA	Verbundstudie: Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analytik
VitaminV	Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel
ZVerkV	Verordnung über Anforderungen an Zusatzstoffe und das Inverkehrbringen von Zusatzstoffen für technologische Zwecke (Zusatzstoff-Verkehrsverordnung)

3 Einführung

3.1 Problemschilderung

Das Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln (herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit einem Zusatz von Vitaminen und/oder Mineralstoffen) ist vielfältig und expandierend. Daher ist es wichtig, einheitliche Vorschriften und Höchstmengen für diese Produkte festzulegen, um Verbraucher vor möglichen Gesundheitsschäden, aber auch vor Irreführung zu schützen. Die im Juni 2002 vom Europäischen Parlament erlassene Richtlinie 2002/46/EG ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer einheitlichen Regelung für Nahrungsergänzungsmittel in Europa. Zunächst werden darin in Form einer Positivliste all die Stoffe genannt, die Nahrungsergänzungsmitteln in Zukunft in den Staaten der Europäischen Gemeinschaft zugesetzt werden dürfen. Es ist geplant, in einem nächsten Schritt Höchstmengen – bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis – festzulegen.

Ein "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins, minerals and certain other substances to food", der im November 2003 von der Europäischen Kommission vorgelegt wurde, hat die Vereinheitlichung der Bestimmungen über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zum Ziel (CEC, 2003). Auch dieser Vorschlag sieht eine Festlegung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe vor.

Beiden Dokumenten, der Richtlinie 2002/46/EG wie auch dem Verordnungsvorschlag, gemeinsam ist die Forderung, bei der Festlegung von Höchstmengen jeweils der Vitamin- und Mineralstoffzufuhr durch andere Quellen Rechnung zu tragen.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR den vorliegenden Bericht zu toxikologischen und ernährungsphysiologischen Aspekten der Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln erarbeitet. Im Unterschied zu den Vorgehensweisen des europäischen Scientific Committee on Food (SCF), des amerikanischen Food and Nutrition Board (FNB) und des britischen Expert Committee on Vitamins and Minerals (EVM) sollte nicht ein neuerlicher Versuch zur Ableitung von Höchstmengen für die Gesamtaufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen (Tolerable Upper Intake Level) unternommen werden. Stattdessen stand die Zielsetzung im Vordergrund, unter Berücksichtigung der durch wissenschaftliche Gremien vorliegenden Bewertungen, weiterer relevanter Studienergebnisse und den für Deutschland vorliegenden Daten zur Nährstoffaufnahme und Versorgungslage Vorschläge für Höchstmengen von Vitaminen und Spurenelementen in einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln und für die Nährstoffanreicherung von einzelnen herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs abzuleiten.

Der Bericht hat nur den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln zum Gegenstand, während diätetische Lebensmittel (z.B. bilanzierte/ergänzende bilanzierte Diäten) sowie Arzneimittel ausdrücklich ausgenommen sind. Darüber hinaus beziehen sich die vorgeschlagenen Höchstmengen im Wesentlichen auf Erwachsene, eventuell zusätzlich auf Kinder und Jugendliche, nicht jedoch auf Kleinkinder und Säuglinge, da diese bereits im Rahmen der Diätverordnung durch diätetische Lebensmittel berücksichtigt werden.

Im Januar 2002 ist bereits ein Bericht veröffentlicht worden, der sich mit dem Zusatz von Mineralstoffen befasste ("Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe und Spurenelemente") (BgVV, 2002). In der Zwischenzeit sind Tolerable Upper Intake Level für mehrere Mineralstoffe (Calcium, Zink, Kupfer, Chrom, Jod) durch den wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) abgeleitet und veröffentlicht worden; der vorliegende Bericht

aktualisiert die Veröffentlichung aus 2002. Wegen des Umfangs wurde der vorliegende Bericht in zwei Dokumente unterteilt. Beide sind in der Reihe BfR-Wissenschaft erschienen. Teil I trägt den Titel "Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte" (BfR-Wissenschaft 03/2004). Teil II wird als laufende Nummer 04/2004 in der BfR-Wissenschaftsreihe geführt und trägt den Titel "Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte". Beide Bände können kostenpflichtig in der Pressestelle des BfR angefordert werden.

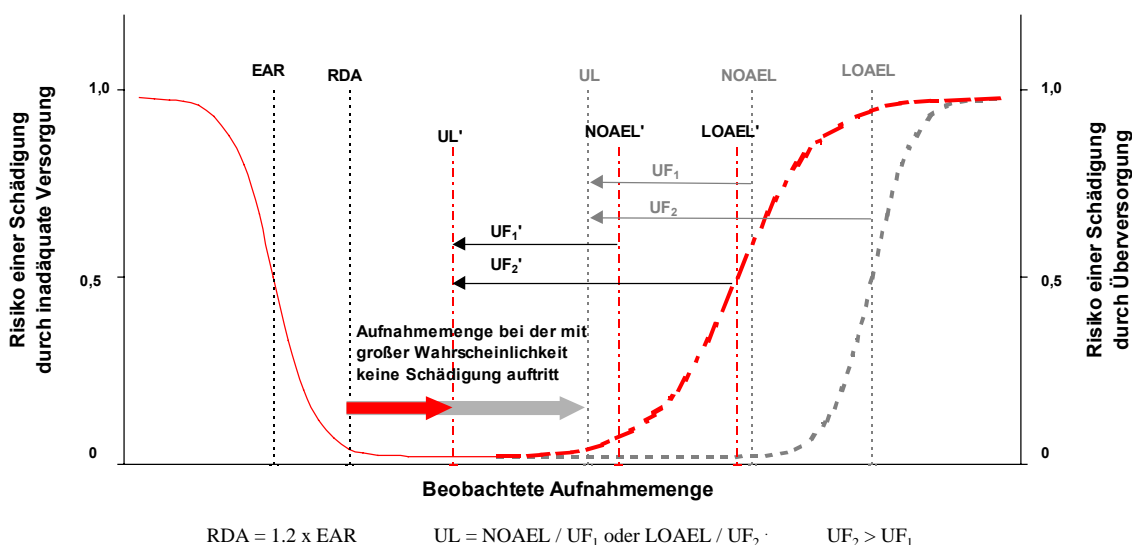
3.2 Prinzipien der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen

Die Festlegung von tolerierbaren Höchstmengen für die tägliche Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen erfordert eine umfassende Risikobewertung auf der Grundlage allgemein anerkannter wissenschaftlicher Daten unter Berücksichtigung des ernährungsphysiologischen Bedarfes.

Die Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen unterscheidet sich wesentlich von der von chemischen Rückständen oder Kontaminanten in Lebensmitteln. Die Besonderheit der lebensnotwendigen Nährstoffe, wie Mineralstoffe und Vitamine, besteht darin, dass neben Risiken durch Überversorgung auch Risiken einer inadäquaten Versorgung bzw. eines Mangels bestehen, wobei gegebenenfalls unterschiedliche Empfindlichkeiten der einzelnen Verbrauchergruppen zu berücksichtigen sind (Dybing et al., 2002; Grossklaus, 2002).

Bei der klassischen toxikologischen Vorgehensweise zur Festsetzung von sicheren Zufuhrmengen oder Upper Levels werden zunächst die identifizierten unerwünschten Effekte in Beziehung zur Dosis gesetzt (Hazard Characterisation). Anhand der toxikologischen Kenngrößen, wie z.B. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) und LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) werden vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) bzw. der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) oder anderen Gremien unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren (UF) Tolerable Upper Intake Level (UL) abgeleitet. Unter dem UL versteht der SCF die tägliche maximale Aufnahmemenge eines Nährstoffs aus allen Quellen, die bei chronischer Zufuhr beim Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu gesundheitlichen Risiken führt (SCF, 2000).

Abbildung 1: Beziehungen zwischen der empfohlenen Aufnahmemenge (RDA) und LOAEL, NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen



am Beispiel eines Nährstoffes mit großem Abstand zwischen LOAEL/NOAEL und RDA (...) bzw. geringem Abstand zwischen LOAEL/NOAEL und RDA (- - -) (modifiziert nach FNB, 2001)

Bei der Ermittlung der sicheren Gesamttageszufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen ist überdies zu berücksichtigen, dass der Bereich zwischen dem Risiko der Unterversorgung bzw. Mangel und dem Risiko der Überdosierung bzw. Auftreten von toxischen Nebenwirkungen für verschiedene Nährstoffe erheblich variieren kann. Dies zeigt die Abbildung 1, in der das relative Risiko des Auftretens einer Unterversorgung bzw. des Auftretens von unerwünschten Wirkungen in Abhängigkeit von der Zufuhrmenge eines Nährstoffs graphisch dargestellt ist:

Die Empfehlung zur täglichen Nährstoffzufuhr (RDA bzw. PRI; s. Glossar) kennzeichnet die Menge eines Nährstoffes, mit der die Wahrscheinlichkeit einer Unterversorgung in einer Bevölkerungsgruppe nicht mehr als 2,5% beträgt. Eine höhere Nährstoffzufuhr als der RDA/PRI kann je nach Nährstoff rasch (s. Abbildung 1, LOAEL') oder mit größerem Abstand zu unerwünschten Wirkungen führen (s. Abbildung 1, LOAEL). Der UL ist die Zufuhrmenge, die bei chronischer täglicher Aufnahme mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu unerwünschten Wirkungen führt. Eine Überschreitung dieser Dosis geht zunehmend mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen einher. In der Regel ist der Abstand zwischen RDA und UL groß (s. Abbildung 1, RDA ↔ UL). Es gibt aber Nährstoffe, wie z.B. Vitamin A, bei denen der Abstand zwischen dem RDA und dem definierten UL gering ist (s. Abbildung 1, RDA ↔ UL'). Die Verwendung dieser Nährstoffe in NEM oder angereicherten Lebensmitteln ist daher mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen verbunden, als es z.B. für Nicotinamid der Fall ist, bei dem der Abstand zwischen RDA und UL groß ist.

Für die Einschätzung des Gefährdungspotentials bestehen bei einigen Nährstoffen erhebliche Wissenslücken, da, auch wenn tierexperimentelle Untersuchungen zur Ableitung der NOAEL bzw. LOAEL existieren, deren Übertragbarkeit auf den Menschen unsicher ist und nur sehr wenige Untersuchungen an Menschen vorliegen. Teilweise bestehen erhebliche Unterschiede bei der individuellen Bioverfügbarkeit der Nährstoffe und oft ist nur eine toxikologische Bewertung der über Supplemente zugeführten Menge und nicht der gesamten täglichen Aufnahme möglich (Hages et al., 1999). Darüber hinaus sind Interaktionen zwischen verschiedenen Nährstoffen oder mit anderen Lebensmittelinhaltsstoffen möglich und müssen berücksichtigt werden. Außerdem sind Geschlechts- und Altersunterschiede sowie besondere physiologische Umstände und Besonderheiten im Ernährungsverhalten zu beachten (Dybing et al., 2002).

Aufgrund dieser Unterschiede in der quantitativen Risikoabschätzung kann immer nur im Einzelfall angegeben werden, ob und inwieweit Maßnahmen erforderlich werden bzw. ob diese nach dem Grundsatz der Gefahrenabwehr oder des Vorsorgeprinzips geboten und ob sie zwingend oder nicht zwingend erforderlich sind.

3.3 Vorgehensweise zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte

3.3.1 Berichtsgliederung und -aufbau

Die Bewertung der einzelnen Vitamine und Mineralstoffe (Kapitel 4-17 (Teil I) und Kapitel 4-18 (Teil II)) erfolgte nach der vorliegenden Gliederung (Abbildung 2). Die im Format vorgesehenen Gliederungspunkte beruhen auf den Prinzipien der Risikoanalyse und sind auf die Ableitung von Höchstmengen in Einzelprodukten (Nahrungsergänzungsmittel/angereicherte Lebensmittel) zugeschnitten (CAC, 2003).

Abbildung 2: Gliederung der Risikobewertung zur Ableitung von Höchstmengen in Einzellebensmitteln

1	Zusammenfassung
2	Nährstoffbeschreibung
2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung
2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf
2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)
3	Risikocharakterisierung
3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)
3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen
3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen
4	Sichere Gesamttageszufuhr
4.1	Ableitung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln
4.2	Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln
5	Wissenslücken (fakultativ)
6	Literatur

Nach dem Versorgungszustand können Nährstoffe in Anlehnung an die AFFSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) in vier Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 1) (AFSSA, 2002).

Tabelle 1: Versorgungskategorien unter Berücksichtigung der Aufnahme bzw. des Versorgungsstatus

Versorgungskategorie	Kriterien
1	Risiko eines klinisch-manifesten Mangels oder einer Speicherentleerung in bestimmten Altersgruppen, unter speziellen physiologischen Umständen, bei bestimmten Ernährungsgewohnheiten, in bestimmten Regionen
2	Unsicherheit über das Risiko eines klinisch-manifesten Mangels oder einer Speicherentleerung aufgrund des Fehlens oder der fraglichen Validität eines Biomarkers, unzureichender Lebensmitteltabellen, eines Mangels an epidemiologischen Studien
3	Kein Hinweis auf eine unzureichende Nährstoffaufnahme bzw. es besteht eine Nährstoffaufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlungen
4	Hinweis auf eine Nährstoffaufnahme oberhalb der Zufuhrempfehlung

modifiziert nach AFFSA, 2002

Bezüglich des Risikos, dass Nährstoffe unerwünschte Wirkungen haben, können sie, in Anlehnung an die Klassifizierung des Nordic Council (2001) grob in drei Kategorien eingeteilt werden, je nachdem, wie groß der Abstand zwischen der empfohlenen Zufuhr bzw. der beobachteten Zufuhr in der Bevölkerung vom definierten UL ist (Tabelle 2). Jedoch waren die für die Risikokategorien genannten Kriterien in einzelnen Fällen (z.B. Mangan, β -Carotin; s. Tabelle 3) nicht anwendbar.

Tabelle 2: Verschiedene Grade der Wahrscheinlichkeit, dass ein Nährstoff zu unerwünschten Wirkungen führt

Risikokategorie	Kriterium
Hohes Risiko	Nährstoffe, bei denen der Abstand zwischen RDA (oder gemessener Zufuhr) zum UL gering ist (Faktor < 5)
Mäßiges Risiko	Nährstoffe, bei denen der UL um den Faktor 5 bis 100 über dem RDA (oder gemessener Zufuhr) liegt
Geringes Risiko	Nährstoffe, bei denen ein UL nicht definiert werden kann, weil bisher keine unerwünschten Wirkungen identifiziert wurden, trotz 100-fach über dem RDA liegender Zufuhr

3.3.2 Prinzipien zur Ableitung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Während der SCF oder andere wissenschaftliche Gremien einen Tolerable Upper Intake Level (UL) für die tolerierbare tägliche Gesamtaufnahme eines Nährstoffes definiert haben, hat das BfR eine tolerierbare Tageshöchstmenge (TL) eines Vitamins oder Mineralstoffs für Einzelprodukte abgeleitet.

3.3.2.1 Theoretische Grundlagen

Im Teil I "Mineralstoffe und Spurenelemente", der bereits im Internet veröffentlicht wurde, hatten wir für die Ableitung von Tageshöchstmengen für Einzelprodukte eine Vorgehensweise vorgeschlagen, die hier noch einmal ausführlich dargestellt wird (BgVV, 2002).

Mit der sequenziellen Vorgehensweise und der getrennten Ableitung von Tageshöchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel und für angereicherte Lebensmittel soll Mehrfachexpositionen Rechnung getragen werden, die aus dem täglichen parallelen Verzehr beider Produktkategorien (Nahrungsergänzungsmittel, angereicherte Lebensmittel) aber auch dem gleichzeitigen täglichen Verzehr mehrerer Produkte einer Kategorie (z.B. Verzehr mehrerer Nahrungsergänzungsmittel pro Tag) herrühren können. Zugleich soll die Vorgehensweise eine flexible Handhabung bei der Berücksichtigung von Mehrfachexpositionen ermöglichen und den Besonderheiten von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln gerecht werden. Unterschiede zwischen beiden Kategorien ergeben sich aus der Tatsache, dass Nahrungsergänzungsmittel Nährstoffe in dosierter Form (z.B. Kapseln oder Tabletten) enthalten, eine Angabe zur empfohlenen Tagesverzehrsmenge tragen müssen und einen Warnhinweis, die angegebene Tagesdosis nicht zu überschreiten. Im Gegensatz dazu richtet sich die Verzehrsmenge bei angereicherten Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht nach der Menge der darin enthaltenen Vitamine und Mineralstoffe, sondern wird überwiegend durch Faktoren wie Hunger, Durst, Appetit und Verfügbarkeit bestimmt. Verzehrsempfehlungen sind hier, anders als bei Nahrungsergänzungsmitteln, nicht üblich bzw. wären nicht einhaltbar. Zusätzlich muss angemessen berücksichtigt werden, dass Vitamine und/oder Mineralstoffe u.U. einer weiten Palette verarbeiteter Lebensmittel zugesetzt werden.

3.3.2.1.1 Ableitung der für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel tolerierbaren Vitamin- und Mineralstoffmengen

Es gilt die Grundannahme, dass die vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) als tolerierbar abgeleitete obere tägliche Aufnahmemenge eines Vitamins oder Mineralstoffs (UL) – die sich in der Regel auf die Zufuhr aus allen Quellen bezieht – durch den normalen Verzehr von festen und flüssigen Lebensmitteln bereits bis zu einem bestimmten Maß ausgeschöpft wird. Die daraus resultierende Differenz zum UL ergibt die jeweilige Restmenge (R) der Vitamin- bzw. Mineralstoffaufnahme, die insgesamt noch aus allen anderen Aufnahmequellen aufgenommen werden darf, wenn der UL nicht überschritten werden soll. Sie stellt damit die für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel zur Verfügung stehende Menge dar. Dem Vorsorgegedanken

folgend, wird für ihre Berechnung als Wert für die Aufnahme mit der normalen Nahrung [Dietary Intake by Normal Food (DINF)] das aus entsprechenden Studien höchste verfügbare Perzentil verwendet. In aller Regel sind das Daten zum 95. oder 97,5. Perzentil. Es ergibt sich daraus folgende Formel:

Formel 1 → $R = UL - DINF$

UL	= Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	= Dietary Intake by Normal Food (upper percentile)	Normale alimentäre Exposition (oberes Perzentil; in aller Regel 95. oder 97,5. Perzentil)
R	= Residual or maximum amount for safe addition to foods including dietary supplements	Restmenge der Vitamin- bzw. Mineralstoffaufnahme, die für eine sichere zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel insgesamt zur Verfügung steht

3.3.2.1.2 Ableitung der tolerierbaren Gesamtzufuhrmenge eines Vitamins oder Mineralstoffs für Nahrungsergänzungsmittel bzw. der Gesamtzufuhrmenge für angereicherte Lebensmittel

Die nach Formel 1 berechnete Restmenge R stellt die Summe der tolerierbaren Gesamtzufuhr eines Vitamins oder Mineralstoffes über Nahrungsergänzungsmittel und über angereicherte Lebensmittel dar. Es gilt:

Formel 2 → Restmenge (R) = Gesamtzufuhrmenge NEM + Gesamtzufuhrmenge ang. LM

oder Gesamtzufuhrmenge NEM + Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL – DINF

Die Höhe des Anteils, der Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherten Lebensmitteln an dieser für eine zusätzliche Zufuhr zur Verfügung stehenden Restmenge zugebilligt wird, ist frei wählbar. Er kann jeweils zwischen 0 und 100% liegen, wobei die Summe beider Anteile jedoch 100% nicht überschreiten darf.

Für die einzelnen Vitamine und Mineralstoffe sollte die Aufteilung zwischen beiden Lebensmittelkategorien so gewählt werden, dass die abgeleiteten Tageshöchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel noch nennenswerte Größen erreichen. In Konfliktfällen sollte zu Gunsten des Zusatzes zu Nahrungsergänzungsmitteln entschieden werden. Demnach bietet sich bei Vitaminen und Mineralstoffen mit weiten Abständen zwischen Tolerable Upper Intake Level und 95. bzw. 97,5. Perzentile der Zufuhr an, die zur Verfügung stehende (große) Restmenge in gleiche Teile für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel aufzuteilen. Hingegen ist bei Vitaminen und Mineralstoffen mit geringen Abständen, z.B. Zink, empfehlenswert, die zur Verfügung stehende (kleine) Restmenge allein der Kategorie Nahrungsergänzungsmittel zuzuteilen und auf eine Anreicherung herkömmlicher Lebensmittel zu verzichten.

3.3.2.1.3 Ableitung der Höchstmenge (TL_{NEM}) für Nahrungsergänzungsmittel

Auf der Grundlage der für Nahrungsergänzungsmittel festgelegten Gesamtzufuhrmenge (s. Formel 2) kann die Ableitung der tolerierbaren Tageshöchstmenge für Einzelprodukte erfolgen. Hierbei muss der Möglichkeit einer Mehrfachexposition über die Produktkategorie Nahrungsergänzungsmittel Rechnung getragen werden. Entsprechendes Zahlenmaterial zur Abschätzung der möglichen Mehrfachexposition liegt nicht vor. Obwohl ein wissenschaftlich begründeter Zahlenwert zur Zeit nicht ableitbar ist, ist unter dem Vorsorgegedanken die Annahme zu rechtfertigen, dass Vitamine und Mineralstoffe u.U. auch über zwei verschiedene Nahrungsergänzungsmittel zugeführt werden. Denkbar ist dies z.B. bei einer absichtlichen Zufuhr der Nährstoffe über ein Multivitamin- und Mineralstoffprodukt und dem zusätzlichen Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln, die Gehalte an anderen Stoffe (Kräutern, Extrakte usw.) in den Vordergrund stellen und durch Zusätze von Vitaminen oder Mineralstoffen eine

– vom Konsumenten unbeabsichtigte – weitere Zufuhr bewirken. In dieser Hinsicht ist von Bedeutung, dass Nahrungsergänzungsmittel zwar Hinweise tragen, die empfohlene Tagesdosis nicht zu überschreiten, jedoch keinen Hinweis, auf entsprechende Gehalte anderer verzehrter Nahrungsergänzungsmittel zu achten. Mit Verbesserung der Kenntnisse über den Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln kann der Faktor zur Berücksichtigung einer möglichen Mehrfachexposition realitätsnäher angegeben und bei der Ableitung von Tageshöchstmengen entsprechend angepasst werden. Unter Verwendung eines Mehrfachexpositions-faktors von 2 ergibt sich folgende tolerierbare Tageshöchstmenge pro Nahrungsergänzungsmittel:

$$TL_{NEM} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge NEM}^{(*)}}{2}$$

^{*)} Gesamtzufuhrmenge NEM = UL - (DINF + Gesamtzufuhrmenge angereicherte Lebensmittel)

3.3.2.1.4 Ableitung der Höchstmenge ($TL_{ang. LM}$) für angereicherte Lebensmittel

Bei der Ableitung von Tageshöchstmengen für einzelne angereicherte Lebensmittel (Einzelprodukte) muss auch einer möglichen Mehrfachexposition, die sich durch den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu einer weiten Palette verarbeiteter Lebensmittel ergeben kann, Rechnung getragen werden. Jedoch liegt hierzu, wie bei Nahrungsergänzungsmitteln auch, kein entsprechendes Zahlenmaterial vor. Nicht zuletzt aufgrund dieser Tatsache sind zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte der angereicherten Lebensmittel verschiedene Vorgehensweisen denkbar:

- a) Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte auf der Basis von Lebensmittel-Portionen (numerischer Mehrfachexpositionsfaktor)

Hierbei wird die Anzahl der Portionen an Lebensmitteln, die mit einem spezifischen Vitamin oder Mineralstoff angereichert sind und täglich verzehrt werden, als Bezugsgröße zugrunde gelegt. Zur Ableitung der Höchstmenge pro Einzelprodukt wird die für angereicherte Lebensmittel zur Verfügung stehende Gesamtmenge durch die Anzahl täglich verzehrter Portionen angereicherter Lebensmittel dividiert. Die so ermittelte Menge darf in einer üblichen Portion des betreffenden Lebensmittels enthalten sein. Auch hier ist unter dem Vorsorgegedanken die Annahme eines Mehrfachexpositions-faktors von 2 (d.h. ein Verzehr von 2 Portionen mit dem gleichen Nährstoff angereicherter Lebensmittel pro Tag) zu rechtfertigen. Bei einer Ausweitung der Anreicherung von Lebensmitteln und/oder des Konsums angereicherter Lebensmittel können höhere Faktoren nötig werden bzw. kann die Notwendigkeit einer regelmäßigen Anpassung an das Marktgeschehen bestehen. Die tolerierbare Tageshöchstmenge pro Portion ließe sich wie folgt ableiten (Mehrfachexpositionsfaktor = 2):

$$TL_{ang. LM/Portion} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge ang. LM}^{(**)}}{2}$$

^(**) Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL - (DINF + Gesamtzufuhrmenge NEM)

- b) Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte auf der Basis des Energiegehaltes, adaptiert nach dem Modell von Flynn und Mitarbeitern (2003)

Für die Ableitung wird analog zum Vorgehen von Flynn und Mitarbeitern, die 95. Perzentile der Energiezufuhr zugrunde gelegt, die für Verbraucher in der Europäischen Union auf 3600 kcal geschätzt wurde. Ebenso wird von einer maximalen Anreicherungsrate der herkömmlichen Lebensmittel von 50% ausgegangen, da Vitamin- und Mineralstoffzusätze nur zu verarbeiteten Lebensmitteln, nicht jedoch frischen Lebensmitteln

wie Obst, Gemüse oder Fleisch möglich sind und durch eine Reihe weiterer Faktoren limitiert werden (Flynn et al., 2003).

Demnach ergibt sich für die Ableitung der tolerierbaren Tageshöchstmenge – bezogen auf einen Energiegehalt von 100 kcal – folgende Formel:

$$TL_{\text{anq. LM}}/100 \text{ kcal} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge ang. LM}^{(***)}}{36 * 0,5}$$

(***) Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL – (DINF + Gesamtzufuhrmenge NEM)

Obwohl ein anzuwendender Mehrfachexpositionsfaktor gegenwärtig nur geschätzt werden kann, favorisiert das BfR den portionsbezogenen Ansatz (Alternative a), da bei einem Bezug auf Energiedichte (Alternative b) für die Gruppen der energiereduzierten Lebensmittel und energiearmen Getränke eine besondere Regelung erforderlich würde. Darüber hinaus bietet die Alternative a) den Vorteil einer einheitlichen portionsbezogenen Vorgehensweise für sowohl Nahrungsergänzungsmittel als auch angereicherte Lebensmittel.

3.3.2.2 Praktische Umsetzung

Die oben dargestellte Vorgehensweise wurde entwickelt, um eine einheitliche Ableitung der Höchstmengen der verschiedenen Vitamine und Mineralstoffe zu gewährleisten. Sie war jedoch bei Betrachtung der einzelnen Vitamine und Mineralstoffe in der überwiegenden Mehrzahl nicht oder nicht in vollem Umfang zur Ableitung von Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und/oder angereicherten Lebensmitteln anwendbar oder führte zu keinen sinnvollen Ergebnissen. Die verfügbaren Daten – oder besser die lückenhaften Daten – machten meist eine Einzelfallbetrachtung notwendig.

Gründe, die eine Anwendung der Vorgehensweise einschränkten, ausschlossen oder zu keinen sinnvollen Ergebnissen führten, sind die folgenden:

- vom SCF wurde kein UL abgeleitet (z.B. Vitamin B₁, B₂, Pantothensäure, Biotin) oder die Arbeiten zur Ableitung eines ULs durch SCF bzw. EFSA sind noch nicht abgeschlossen (z.B. Eisen);
- es sind keine ausreichenden Daten über die alimentäre Vitamin-/Mineralstoffaufnahme bzw. über den Versorgungsstatus vorhanden;
- die therapeutische Dosis würde überschritten (z.B. Vitamin K);
- von Seiten des BfR bestehen begründete Vorbehalte gegen bereits definierte ULs (z.B. Vitamin E).

3.4 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Einordnung der Vitamine und Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente) in die Risiko- bzw. Versorgungskategorien, und in den Tabellen 4 und 5 sind die vorgeschlagenen Höchstmengen des BfR für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. angereicherten Lebensmitteln zusammengefasst.

Tabelle 3: Übersicht über die Einteilung der Vitamine und Mineralstoffe in Versorgungs- und Risikokategorien

Nährstoffe	Risikokategorie (Einteilung gemäß Tabelle 2)	Versorgungskategorie (Einteilung gemäß Tabelle 1)
Vitamine		
Vitamin A	hoch	2/3
β-Carotin	hoch *	3
Vitamin D	hoch	1
Vitamin E	mäßig	2/3
Vitamin K	mäßig	2
Vitamin B ₁	gering	3
Vitamin B ₂	gering	3
Vitamin C	mäßig *	3/4
Niacin		3/4
- Nicotinamid	gering	-
- Nicotinsäure	hoch	-
Vitamin B ₆	mäßig	4
Folsäure	mäßig *	1/2
Pantothensäure	gering	2
Biotin	gering	2
Vitamin B ₁₂	gering	4
Mineralstoffe		
Natrium	hoch * (bei zusätzlicher Gabe als NaCl)	4
Chlorid	-	4
Kalium	hoch (NEM)	2/3
Calcium	hoch	4 von 0-3 Jahren danach 1/3
Phosphor	mäßig	4
Magnesium	mäßig *	2/3
Eisen	hoch	1/2
Jod	hoch	1
Fluorid	mäßig-hoch *	2
Zink	hoch	2
Selen	mäßig-hoch *	2
Kupfer	hoch	3
Mangan	hoch *	2/3
Chrom	gering	2
Molybdän	mäßig	2

* Einteilung abweichend von Tabelle 2

Tabelle 4: Vorgeschlagene Höchstmengen für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis

Nährstoffe	Empfohlene Tageszufuhr für Erwachsene ¹	Vorschlag für Höchstmenge in NEM	Bemerkungen
Vitamine			
Vitamin A µg	800	400 (nur für Erwachsene)	für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren: 200 µg
β-Carotin mg	2-4 ²	2	
Vitamin D µg	5	5	für Personen > 65 Jahre: 10 µg
Vitamin E (Äquivalente) mg	11-15 ²	15	
Vitamin K µg	80 ²	80	
Vitamin B ₁ mg	1,3	4	
Vitamin B ₂ mg	1,5	4,5	
Niacin mg	17	17	keine Verwendung von Nicotinsäure
Vitamin B ₆ mg	1,6	5,4	
Folat- Äquivalente µg	400	400 (als Folsäure)	
Pantothensäure mg	6 ²	18	
Biotin µg	60 ²	180	
Vitamin B ₁₂ µg	3	3-9	
Vitamin C mg	100	225	
Mineralstoffe			
Natrium mg	550 ³	0	
Chlorid mg	830 ³	0	
Kalium mg	2000 ³	500	
Calcium mg	1000-1200	500	
Phosphor mg	15 bis < 19 J.: 1250 ab 19 J.: 700	250 (als Phosphat)	
Magnesium mg	15 bis < 19 J.: 400/350 19 bis < 25 J.: 400/310 25 bis < 65 J.: 350/300 65 J. und älter: 350/300 (m/w)	250	ggf. auf 2 Einzeldosen aufteilen
Eisen mg	15 bis < 19 J.: 12/15 19 bis < 51 J.: 10/15 51 J. und älter: 10/10 (m/w)	0	
Jod µg	180-200	100	
Fluorid ⁴ mg	15 bis < 19 J.: 3.2/2.9 19 bis 65 J. und älter: 3.8/3.1 (m/w)	0	
Zink mg	7 (w) 10 (m)	2,25	keine Supplementierung bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr
Selen µg	30-70	25-30	
Kupfer µg	ab 15 J.: 1000-1500 ²	0	
Mangan mg	2-5 ²	0	
Chrom µg	30-100 ²	60	
Molybdän µg	50-100 ²	80	vorgeschlagene Höchstmenge nicht für Kinder bis einschließlich 10 Jahre

* (D-A-CH, 2000)

1 Empfohlene Zufuhr in Deutschland für Jugendliche und Erwachsene ab 15 Jahren (D-A-CH, 2000)

2 Schätzwerte für eine angemessene tägliche Zufuhr (D-A-CH, 2000)

3 Schätzwerte für eine minimale Zufuhr (D-A-CH, 2000)

4 Richtwerte für eine Gesamtaufuhr zur Kariesprävention (D-A-CH, 2000)

Tabelle 5: Vorgeschlagene Höchstmengen zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitaminen und Mineralstoffen bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels

Nährstoffe		Vorschlag für Höchstmengen in an-reicherten Lebensmitteln	Bemerkungen
Vitamine			
Vitamin A	µg	keine Anreicherung	<u>Außer:</u> Margarine und Mischfetterzeugnisse (10 mg/kg)
β-Carotin	mg	keine Anreicherung	
Vitamin D	µg	keine Anreicherung	<u>Außer:</u> Margarine und Mischfetterzeugnisse (2,5 µg/100 g) Speiseöle (20 µg/L)
Vitamin E (Äquivalente)	mg	15	ggf. Koppelung der Vitamin-E-Anreicherung an den Polyenfettsäuregehalt des Lebensmittels
Vitamin K	µg	80	
Vitamin B ₁	mg	1,3	
Vitamin B ₂	mg	1,5	
Niacin	mg	17	keine Verwendung von Nicotinsäure
Vitamin B ₆	mg	1,2-1,6	
Folsäure	µg	200	ggf. Neubewertung bei einer Anreicherung von Mehl
Pantothensäure	mg	6	
Biotin	µg	60	
Vitamin B ₁₂	µg	3	ggf. Beschränkung des Vitaminzusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen
Vitamin C	mg	100	
Mineralstoffe			
Natrium	mg	keine Anreicherung	<u>Ausnahme:</u> Getränke, die gezielt zum Ausgleich nennenswerter Verluste beim gesunden Verbraucher bestimmt sind (z.B. infolge erhöhter Schweißverluste)
Chlorid	mg	keine Anreicherung	
Kalium	mg	keine Anreicherung	Stattdessen Zusatz von Kalium nur zum Zwecke der Wiederherstellung ggf. bei gleichzeitiger Reduktion des Kochsalzgehaltes in verarbeiteten Lebensmitteln
Calcium	mg	nur Ersatzlebensmittel für Milchprodukte	Calciummengen wie in Milchprodukten
Phosphor	mg	keine Anreicherung	
Magnesium	mg	15-28 mg/100 kcal bzw. 22,5 mg/100 ml, bezogen auf das verzehrfertige Lebensmittel	
Eisen	mg	keine Anreicherung	
Jod	µg	keine Direktanreicherung von Lebensmitteln	Beschränkung auf Jodsalz als das geeignete Trägerlebensmittel
Fluorid	mg	nur Speisesalz	250 mg/kg
Zink	mg	keine Anreicherung	
Selen	µg	keine Anreicherung	
Kupfer	µg	keine Anreicherung	
Mangan	mg	keine Anreicherung	
Chrom	µg	keine Anreicherung	
Molybdän	µg	keine Anreicherung	

3.5 Literatur

AFSSA (2002) Expert Committee on Human Nutrition: Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. Case No. 2000-SA-0239, 8 November 2001, Transcribed version - 15 January 2002.

Anke M, Gleis M, Groppe B, Rother C, Gonzales D (1998) Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelemente in der Nahrungskette. *Nova Acta Leopoldina* 79: 157-190.

BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente).

http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.

CAC (2003) Codex Alimentarius Commission. Working Principles for Risk Analysis for Application in the Framework of the Codex Alimentarius. Procedural Manual. Thirteenth edition. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, Rome, p. 42-52.

CEC (2003) Commission of the European Communities. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins, minerals and certain other substances to food. vom 10.11.2003. COM(2003)671 final; 2003/0262 (COD).

D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus, Frankfurt/Main.

Dybing E, Doe J, Groten J, Kleiner J, O'Brien J, Renwick AG, Schlatter J, Steinberg P, Tritscher A, Walker R, Younes M (2002) Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues. *Food Chem. Toxicol.* 40: 237-282.

Flynn A, Moreias O, Stehle P, Fletcher RJ, Müller DJG, Rolland V (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur. J. Nutr.* 42: 118-130.

FNB (2001) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC.

Grossklaus R (2002) Nutzen und Gefahren der Nährstoffanreicherung. In: Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln. I Elmadfa, J König (Hrsg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 85-103.

Hages M, Broenstrup A, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K (1999) Die neuen Dietary Reference Intakes - ein Beitrag zur internationalen Harmonisierung der Zufuhrempfehlungen? *Ernährungs-Umschau* 46: 130-135.

Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Báron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez D, Leets I, Tropper E (1998) Vitamin A reduces the inhibition of iron absorption by phytates and polyphenols. *Food Nutr. Bull.* 19: 3-5.

Manz F, Anke M, Böhnet HG, Gärtner R, Großklaus R, Klett M, Schneider R (1998) Jod-Monitoring 1996. Repräsentative Studie zur Erfassung des Jodversorgungszustands der Bevölkerung Deutschlands. Schriftenreihe des BMG, Bd. 110. Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden.

Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpete B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI.

Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen, TemaNord 2001: 519.

NVS (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft L183/51 vom 12.07.2002.

SCF (2000) Scientific Committee on Food. Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000).

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. Ann. Nutr. Metab. 45: 181-189.

4 Risikobewertung von Vitamin A

4.1 Zusammenfassung

Die für Deutschland vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Vitamin A deuten darauf hin, dass mindestens ein Viertel der Bevölkerung die Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Zufuhr nicht erreicht. Tatsächlich dürfte der Anteil sogar höher liegen, da in den bisherigen Erhebungen ein zu niedriger Konversionsfaktor für die Berechnung der Vitamin-A-Aktivität durch aufgenommenes β -Carotin verwendet wurde. Risikogruppen für eine unzureichende Vitamin-A-Versorgung sind insbesondere Schwangere und Stillende, da diese Gruppen einen erhöhten Bedarf aufweisen. Auf der anderen Seite überschreitet die 97,5. Perzentile der Erwachsenen durch die normale Nahrungsaufnahme bereits den UL für Retinol. Da die Plasmaretinolkonzentrationen aufgrund der strengen homöostatischen Regulierung von Retinol im Organismus kein zuverlässiger Indikator für die Beurteilung des Vitamin-A-Versorgungsstatus sind, bestehen insgesamt große Unsicherheiten bei der Beurteilung der Versorgung der Bevölkerung mit diesem Vitamin (Versorgungskategorie 2/3).

Die Sicherheitsbreite (Abstand zwischen Zufuhrempfehlung und UL) ist bei präformiertem Vitamin A gering (< 5). In manchen Altersgruppen liegt die 97,5. Perzentile der Retinolaufnahme sogar oberhalb des UL. Darüber hinaus müssen die Ergebnisse aus verschiedenen Studien ernst genommen werden, die darauf hindeuten, dass eine hohe chronische Vitamin-A-Zufuhr aus allen Quellen zu einer unerwünschten Verringerung der Knochendichte führen kann. Präformiertes Vitamin A muss daher nach Ansicht des BfR der höchsten Risikokategorie zugeordnet werden.

Da die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in den meisten Fällen aufgrund von subjektivem Empfinden eines Einzelnen und nicht auf der Basis einer diagnostizierten Unterversorgung erfolgt, wäre es zum Schutz der bereits (mehr als) ausreichend versorgten Bevölkerungsgruppen angebracht, keine Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherten Lebensmittel mit präformiertem Vitamin A anzubieten. Andererseits erreichen über 25% der Bevölkerung die Zufuhrempfehlungen für Vitamin A nicht. Das BfR empfiehlt daher, Nahrungsergänzungsmittel mit maximal 400 μ g Retinol pro Tagesdosis für Erwachsene und mit maximal 200 μ g pro Tagesdosis für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren anzubieten. Das BfR ist der Ansicht, dass präformiertes Vitamin A außer in Margarine und Mischfetterzeugnissen nicht zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet werden sollte. Statt dessen sollte der Bevölkerung empfohlen werden, Vitamin-A-reiche Lebensmittel, wie auch Leber(produkte), häufiger zu verzehren.

Zufuhrempfehlung	0,8-1,0 mg Retinoläquivalente (RE)/Tag			
	Vitamin A		Retinol	
Zufuhr [mg RE/Tag bzw. mg Retinol/Tag] (NVS, 1994)	m	w	m	w
Median	1,01	0,89	0,66	0,53
P 2,5	0,34	0,32	0,22	0,18
P 97,5	4,64	3,87	4,1	3,44
Tolerable Upper Intake Level	3,0 mg/Tag			
Vorschlag für Höchstmengen in:				
Nahrungsergänzungsmitteln	0,4 mg Retinol/Tagesdosis 0,2 mg Retinol/Tagesdosis (für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren)			
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung			

4.2 Nährstoffbeschreibung

4.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Unter dem Begriff Vitamin A (CAS-Nr. 68-26-8) werden alle fettlöslichen Verbindungen zusammengefasst, die die volle Wirksamkeit von all-trans-Retinol und dessen Estern besitzen. Zur Vitamin-A-Familie zählen außerdem ca. 50 Carotinoide, von denen etwa 12 Vitamin-A-aktiv sind (Gaßmann, 1998). Die biologische Aktivität der einzelnen Vitamin-A-Verbindungen wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben (1 IE = 0,3 µg Retinol). Außerdem gelten die folgenden Umrechnungsfaktoren: 1 mg Retinoläquivalent = 1 mg Retinol = 1,5 mg all-trans-Retinylnacetat = 1,83 mg all-trans-Retinylnpalmitat.

Vitamin A und seine Derivate waren bisher in Deutschland den Zusatzstoffen (§ 2 Abs. 2 Buchstabe c LMBG) gleichgestellt, d.h. der Zusatz von Vitamin A zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs war – abgesehen von wenigen Ausnahmen (Margarine und Mischfetterzeugnisse) – nicht erlaubt. Laut Europäischer Richtlinie 2002/46/EG darf Vitamin A Nahrungsergänzungsmitteln in Form von Retinol, Retinylnacetat, Retinylnpalmitat und als β-Carotin zugesetzt werden. Auch im Anhang des Entwurfs für eine Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln (COM(2003)671 final vom 10.11.2003) sind die genannten Vitamin-A-Formen gelistet und können demnach künftig zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs verwendet werden.

Die folgende Höchstmengenableitung bezieht sich ausschließlich auf präformiertes Vitamin A, also Retinol, all-trans-Retinylnacetat und all-trans-Retinylnpalmitat. Höchstmengen für β-Carotin werden in Kapitel 5 diskutiert.

4.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Bei ausreichender Fettaufnahme wird Nahrungsvitamin A zu ca. 80% resorbiert (Gerster, 1997). Die in der Nahrung vorliegenden Retinylester werden im Darm zu Retinol hydrolysiert und bei Anwesenheit von Gallensäuren zu 70-90% von Enterocyten resorbiert. Nach Reveresterung werden sie von Chylomikronen aufgenommen und zur Leber transportiert. Ca. 50-80% des gesamten Vitamin A werden in der Leber gespeichert. Zu 98% liegt es in den Kupfer-Sternzellen der Leber als Ester vor und ist in Lipidtröpfchen verpackt (Blomhoff, 1994). Beim gesunden Erwachsenen beträgt die durchschnittliche Konzentration an Retinylestern 100 bis 300 µg und bei Kindern 20 bis 100 µg pro g Leber (Biesalski, 1989; Olson, 1987). Die Halbwertszeit der in der Leber gespeicherten Retinylester beträgt 50-100 Tage, bei starkem Alkoholkonsum auch weniger. Retinylester können nach erneuter Hydrolyse in Form von Retinol aus der Leber freigesetzt werden. Retinol wird im Plasma an Retinol-bindendes Protein (RBP) und an Transthyretin gebunden, um in dieser Form zu den Zielzellen transportiert zu werden, von denen es rezeptorvermittelt aufgenommen wird. In den Zellen wird Retinol hauptsächlich zu Retinaldehyd und zum Teil weiter zu Retinsäure oxidiert. Andere Stoffwechselprodukte sind 13-cis-Retinsäure und seine 4-oxo-Metaboliten. Durch Isomerisierung wird außerdem ein Teil der all-trans-Retinsäure zu 9-cis-Retinsäure umgelagert (Gerster, 1997). Retinol wird Cytochrom-P-450-abhängig hydroxyliert, glukuronidiert und renal eliminiert.

Resorption, Speicherung und Freisetzung von Retinol-bindendem Protein werden streng homöostatisch kontrolliert, so dass die Retinolspiegel im Plasma außer in Zuständen extremer Hypo- oder Hypervitaminose A relativ konstant zwischen 300 und 700 µg/L (1,05-2,45 µmol/L) gehalten werden. Die Zufuhr von präformiertem Vitamin A aus der Nahrung korreliert daher normalerweise nicht mit der Retinolkonzentration im Plasma (Blomhoff, 1994; Solomons, 2001).

Nährstoffinteraktionen:

Vitamin A und Eisen: Vitamin A beeinflusst die Hämatopoese und führt zu einer vermehrten Produktion bzw. Freisetzung von roten Blutkörperchen (Garcia-Casal, 1998; Layrisse et al., 1998). Es wurde in der Vergangenheit angenommen, dass Vitamin A die Bioverfügbarkeit von anorganischem Eisen erhöht. Eine neuere Studie konnte dies nicht bestätigen (Walczyk et al., 2003).

Vitamin A und Zink: Die Synthese des RBP ist zinkabhängig, so dass der Retinoltransport im Organismus bei Zinkmangel beeinträchtigt wird. Außerdem kann durch Mangel an Zink die Aktivität der zinkabhängigen Retinol-Dehydrogenase reduziert werden, was die Umwandlung von Retinol in Retinaldehyd behindert. Klare Beweise einer Synergie der beiden Nährstoffe im menschlichen Organismus und deren Bedeutung für die Gesundheit stehen jedoch noch aus (Christian und West, 1998; Gerster, 1997).

Funktion: Vitamin A und seine Metaboliten sind für die Oogenese, Spermatogenese sowie die plazentare und embryonale Entwicklung aber auch für Proliferation und Differenzierung von Epithelien von Bedeutung. Wachstum, Entwicklung und Fortpflanzung sind also von einer ausreichenden Vitamin-A-Zufuhr abhängig. Außerdem ist Vitamin A essentiell für den Sehvorgang (als 11-cis-Retinaldehyd) sowie für das Hören, Schmecken und Riechen (Gerster, 1997; Russel, 2000; Solomons, 2001).

Bedarf: In der folgenden Tabelle sind die Zufuhrempfehlungen an Vitamin A für die verschiedenen Altersgruppen dargestellt (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Die Empfehlungen gelten für die Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr (präformiertes Vitamin A und Vitamin-A-aktive Carotinoide) und werden in Retinoläquivalenten ($\mu\text{g RE}$) angegeben:

Tabelle 6: Zufuhrempfehlungen für Vitamin A

Alter (Jahre)	Empfehlung ($\mu\text{g RE}$)	
	m	w
1-3		600
4-6		700
7-9		800
10-12		900
13-14	1100	1000
15-18	1100	900
> 19	1000	800
Schwangere (ab 4. Monat)		1100
Stillende		1500

Wie sich auch in den Zufuhrempfehlungen widerspiegelt, ist der Bedarf an Vitamin A während der Schwangerschaft und in der Stillzeit erhöht. Wegen der großen Bedeutung des Vitamins für die Lungenentwicklung und -reifung sollte besonders im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel auf eine ausreichende Zufuhr geachtet werden (Biesalski und Nohr, 2003). Zur Deckung des Vitamin-A-Bedarfs von Säuglingen wird für die ersten 6 Monate eine Zufuhr in Höhe von 400 μg (1,4 μmol) pro Tag und für die Zeit bis zum Ende des ersten Lebensjahres in Höhe von 500 μg (1,7 μmol) pro Tag für adäquat gehalten (IOM, 2001).

4.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Natürliche Vitamin-A-Quellen sind tierische Lebensmittel, insbesondere Leber, Milch und Milchprodukte, sowie Eigelb, Käse und Fisch, in denen das Vitamin in Form von Retinylestern (meist als Retinylpalmitat) enthalten ist. Gelbe und grüne Gemüse, wie Möhren, Spinat und Tomaten mit einem hohen Gehalt an β -Carotin tragen ebenfalls zur Vitamin-A-Versorgung bei. Durch Hitze- und Lichteinwirkung kommt es zu Vitaminverlusten, die bei üblicher Ernährung und schonender Zubereitung von Lebensmitteln im Mittel bei 20% liegen

(Bognar, 1995). Der Vitamin-A-Gehalt in Muttermilch schwankt in Abhängigkeit von der Versorgung der Mutter. Bei gut versorgten Frauen liegen die Vitamin-A-Gehalte im Kolostrum bei 151 µg (0,53 µmol) pro 100 ml, in Übergangsmilch bei 88 µg (0,3 µmol) pro 100 ml und in reifer Frauenmilch bei 75 µg (0,3 µmol) pro 100 ml (Lawrence, 1994 in: Ross und Harvey, 2003). Laut US-National Research Council liegen die Vitamin-A-Gehalte in der Muttermilch bei gut versorgten Frauen in den USA und Europa zwischen 40 und 70 µg (0,14 und 0,24 µmol) pro 100 ml (National Research Council, 1998). Die relativ hohen Vitamin-A-Gehalte, die auch bei weniger gut versorgten Frauen ohne Supplementierung im Kolostrum gemessen werden, sinken rasch innerhalb eines Monats auf weniger als 50% des ursprünglichen Gehaltes. Insofern ist ein früher Stillbeginn von großer Bedeutung für die Vitamin-A-Versorgung des Säuglings.

Nahrungsergänzungsmittel: Im Rahmen des Bundesgesundheits surveys wurde von Mensink et al. (1999) ermittelt, dass in Deutschland 22% der Frauen und 18% der Männer regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel (NEM) einnehmen. Es ist jedoch nicht bekannt, wie häufig Vitamin-A-haltige Nahrungsergänzungsmittel verwendet werden.

Eine Fragebogenauswertung im Rahmen des so genannten "BabyCare-Programmes" ergab, dass von 1000 befragten Schwangeren 11% regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin A einnahmen (Briese et al., 2001).

Arzneimittel: Zur Therapie manifester Vitamin-A-Mangelzustände, die durch die Ernährung nicht ausgeglichen werden können, kommen Arzneimittel mit 50.000 IE (bzw. 16 mg RE) pro Kapsel zur Anwendung, mit der Empfehlung, dass Kinder von 7 bis 10 Jahren täglich 1 Kapsel, Jugendliche von 11 bis 17 Jahren 1 bis 2 Kapseln und Erwachsene (mit Ausnahme von Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft) 1 bis 3 Kapseln einnehmen sollen (Heyl Fachinformation, 2000).

Versorgungszustand:

Zufuhr: In der Nationalen Verzehrstudie wurde die Vitamin-A-Zufuhr (als Retinol und als Gesamt-Vitamin-A) von ca. 20.000 Personen auf der Grundlage von 7-Tage-Verzehrprotokollen ermittelt:

Die Aufnahme in Form von *Retinol* betrug demnach in den 80er Jahren bei Frauen im Median zwischen 0,39 (4-6 Jahre) und 0,56 (≥ 65 Jahre) mg/Tag. Bei den Männern lagen die Aufnahmemengen im Median zwischen 0,44 (4-6 Jahre) und 0,69 (≥ 65 Jahre) mg/Tag. Die 2,5. Perzentile der Retinolzufuhr lag bei der weiblichen wie auch bei der männlichen Studiengruppe altersabhängig zwischen 0,16 (4-6 Jahre) und 0,23 (> 65 Jahre) mg/Tag. Die 97,5. Perzentile der weiblichen Gruppe erreichte altersabhängig zwischen 2,17 (4-6 Jahre) und 3,62 (> 65 Jahre) mg/Tag und die der männlichen Gruppe zwischen 1,89 (4-6 Jahre) und 3,91 (> 65 Jahre) mg/Tag (Adolf et al., 1995).

Die mittlere Aufnahme von *Gesamt-Vitamin-A* (Retinol plus Vitamin-A-aktive Carotinoide) lag bei 0,95 mg Retinoläquivalenten (RE) pro Tag. Die Medianwerte betragen in der weiblichen Gruppe 0,64 (4-6 Jahre) bis 0,91 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag und in der männlichen 0,69 (4-6 Jahre) bis 1,04 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag. Die 2,5. Perzentile der Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr lag bei den weiblichen Personen zwischen 0,25 (4-6 Jahre) und 0,32 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag und die 97,5. Perzentile zwischen 2,47 (4-6 Jahre) und 4,02 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag. Bei den männlichen Personen lag die 2,5. Perzentile der Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr zwischen 0,27 (4-6 Jahre) und 0,36 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag und die 97,5. Perzentile zwischen 2,25 (4-6 Jahre) und 4,32 (≥ 65 Jahre) mg RE/Tag (Adolf et al., 1995). Laut Nationaler Verzehrstudie erreichen ca. 25% aller Altersgruppen nur 60-80% der Empfehlungen, wobei die Gruppe der 13- bis 18-Jährigen die niedrigste Zufuhr aufweist (Adolf et al., 1995). Bei der Beurteilung der Versorgungssituation ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin-A-aktiven Carotinoide nach neueren Erkenntnissen nur

50% der bislang angenommenen Retinolaktivität besitzen. Der Umrechnungsfaktor 6, der noch in der Nationalen Verzehrstudie und auch in anderen Verzehrerhebungen zur Berechnung der Vitamin-A-Aktivität von β -Carotin verwendet wurde, ist inzwischen nach oben korrigiert worden: Es wird heute davon ausgegangen, dass 12 μg β -Carotin äquivalent zu 1 μg Retinol (RAE - Retinol Activity Equivalence) sind, während für alle anderen Vitamin-A-aktiven Carotinoide der Faktor 24 angenommen wird (IOM, 2001). Würde man die neuen Umrechnungsfaktoren auf die Daten aus deutschen Verzehrerhebungen anwenden, so ergäbe sich eine um ca. 15% geringere Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme. Der Prozentsatz derer, die gerade einmal 50% der empfohlenen Zufuhrmenge erreichen, würde erheblich steigen. Wenn zuvor bei Kindern und Jugendlichen (weiblich, 4-19 Jahren) im Mittel 87% des Bedarfs an Gesamt-Vitamin A gedeckt wurde, so werden nach Anwendung des Umrechnungsfaktors von 12 im Mittel weniger als 70% des Bedarfs gedeckt.

Der Median der Zufuhr von β -Carotin, das in Deutschland eine wichtige Rolle bei der Vitamin-A-Versorgung spielt, liegt laut Müller (1996) zwischen 1,1 und 1,4 mg/Tag, was bei einem Konversionsfaktor von 12 einer Vitamin-A-Aktivität von 92-117 μg RE entsprechen würde. 64% der Bevölkerung nehmen demnach weniger als 2 mg β -Carotin pro Tag auf, Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel sind dabei allerdings nicht berücksichtigt.

In der EPIC-Studie wurden folgende *Gesamt-Vitamin-A-Aufnahmen* pro Tag ermittelt:

Männer:	P 10 = 0,35 mg RE;	P 50 = 0,9 mg RE;	P 90 = 3,0 mg RE
Frauen:	P 10 = 0,3 mg RE;	P 50 = 0,8 mg RE,	P 90 = 2,5 mg RE.

Die *Retinol*zufuhr betrug bei den untersuchten Männern (40-64 Jahre) zwischen 0,3 (P 10) und 2,5 (P 90) mg/Tag, mit einem Median von 0,7 mg/Tag. Bei den Frauen (35-64 Jahre) wurden Retinolzufuhren zwischen 0,2 mg (P 10) und 1,3 (P 90) mg/Tag ermittelt. Der Median betrug 0,5 mg/Tag (Schulze et al., 2001). 10% der in der EPIC-Studie untersuchten Population erreicht demnach nicht die vom SCF definierte niedrigste Zufuhrschwelle für Retinol, die für Männer bei 300 μg und für Frauen bei 250 μg pro Tag liegt. Selbst unter Berücksichtigung der β -Carotinzufuhr erreichen diese 10% der Bevölkerung nur ca. 40% der Vitamin-A-Zufuhrempfehlungen, wobei auch hier wieder davon ausgegangen werden muss, dass der Anteil der unzureichend Versorgten dadurch unterschätzt wird, dass wahrscheinlich für die Umwandlung von β -Carotin in Vitamin A mit einem Konversionsfaktor 6 gerechnet wurde.

Weder in der Nationalen Verzehrstudie noch in der EPIC-Studie ist die Vitamin-A-Zufuhr aus Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln berücksichtigt worden.

In der DONALD-Studie, die die Ernährung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren longitudinal beschreibt, wurde neben der Vitamin-A-Aufnahme aus der üblichen Nahrung auch der Einfluss von angereicherten Lebensmitteln auf die Vitamin-A-Zufuhr untersucht. Die Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr ist demnach bei den 2- bis 3-Jährigen am günstigsten (80-90% der Zufuhrempfehlungen werden erreicht). Danach sinkt die Aufnahme bis zum Alter von 7-9 Jahren auf ca. 65% der Empfehlungen und ist bei den 15- bis 18-Jährigen mit 55% (m) bzw. 60% (w) der Empfehlungen am geringsten (Kersting et al., 2000); letzteres deckt sich mit den Ergebnissen der Nationalen Verzehrstudie. Auf dem Markt angebotene angereicherte Lebensmittel mit Vitamin-A-Zusatz tragen laut DONALD-Studie in den Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen zu etwa 10 bis 20% zur Versorgung mit Vitamin A bei, so dass insgesamt Zufuhrmengen von bis zu 90% der Empfehlungen erreicht werden (Kersting et al., 1995; Sichert-Hellert und Kersting, 2001).

Plasmakonzentrationen: Laut VERA-Studie lagen die Medianwerte für Plasmaretinol in der Gruppe der Frauen bei 1,78 $\mu\text{mol/L}$ [P 2,5 = 1,04 $\mu\text{mol/L}$; P 97,5 = 3,02 $\mu\text{mol/L}$] und die der Männer bei 2,04 $\mu\text{mol/L}$ [P 2,5 = 1,22 $\mu\text{mol/L}$; P 97,5 = 3,29 $\mu\text{mol/L}$]. Nur bei 0,1% der Stichprobe wurden Werte $\leq 0,35$ $\mu\text{mol/L}$ gemessen, was laut WHO-Definition auf einen akuten

Mangel hindeutet. Insbesondere junge Männer im Alter von 18-34 Jahren wiesen speziell im Winter und Frühjahr niedrige Plasmakonzentrationen auf. Bei 0,4% der untersuchten Stichprobe wurden Plasmawerte $\leq 0,7 \mu\text{mol/L}$ festgestellt, was auf einen subklinischen Mangel hindeutet (Heseker et al., 1991; 1992).

Auch wenn die Plasmawerte vermuten lassen, dass die deutsche Bevölkerung im allgemeinen ausreichend mit Vitamin A versorgt ist, muss beachtet werden, dass die Aussagekraft dieser Daten aufgrund der oben beschriebenen homöostatischen Kontrolle sehr beschränkt ist. Um zuverlässige Aussagen über den Versorgungsstatus der deutschen Bevölkerung treffen zu können, müssten klinische Tests durchgeführt werden (z.B. "modified relative dose response"-Test – MRDR). In Deutschland wurden solche Untersuchungen bisher nicht vorgenommen.

Retinolkonzentration in der Muttermilch: In Deutschland wurden in einer Gruppe von 40 Frauen mittlere Retinolkonzentrationen in der Muttermilch in Höhe von $2,8 \mu\text{mol/L}$ gemessen; bei ca. 20% der Gruppe lag die Konzentration $< 1,6 \mu\text{mol/L}$, was mit Blick auf die Deckung des Vitamin-A-Bedarfs von Säuglingen bei Ernährung mit Muttermilch als suboptimal angesehen werden muss (Biesalski, unveröffentlicht). Die hier dargestellten Studienergebnisse spiegeln die Situation in einer kleinen Gruppe wider und lassen sich nicht verallgemeinern; sie können dennoch als wichtiger Hinweis dafür verstanden werden, dass die Versorgung von einem Teil der jungen Frauen in Deutschland bei den derzeitigen Ernährungsgewohnheiten möglicherweise zu gering ist, um auch in Lebensphasen mit erhöhtem Bedarf, wie Schwangerschaft und Stillzeit, hinreichend versorgt zu sein. Bislang gibt es hierzulande keine weitere (repräsentative) Studie, in der Retinolgehalte in Muttermilch untersucht worden wären.

4.3 Risikocharakterisierung

4.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Bei der Risikoabschätzung von hohen chronischen Vitamin-A-Aufnahmen sind Lebererkrankungen, verminderte Knochenmineraldichte und Teratogenität als mögliche negative Wirkungen zu berücksichtigen.

- a) *Lebererkrankungen*: Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen hoher Vitamin-A-Zufuhr und Leberschädigungen nachgewiesen. Nicht nur die Höhe der Vitamin-A-Zufuhr spielt dabei eine Rolle, sondern auch die Zeit, über die hohe Mengen dieses Vitamins aufgenommen werden. Die niedrigste Zufuhr, die mit Fällen von Leberzirrhose assoziiert wurde, lag bei $7500 \mu\text{g}$ pro Tag, eingenommen über 6 Jahre (IOM, 2001). Chronisch hoher Alkoholkonsum steigert die Anfälligkeit für Lebertoxizität durch Vitamin A, aber auch andere Einflussfaktoren, wie Hepatitis A, B und C, lebertoxische Medikamente oder bereits bestehende Lebererkrankungen verstärken die Vitamin-A-Wirkung bzw. erlauben keine eindeutigen Schlüsse über die eigentlich toxische Dosis.
- b) *Knochenmineraldichte*: Sowohl in vitro-, Tier- und Humandaten deuten darauf hin, dass eine chronisch hohe Vitamin-A-Zufuhr sich negativ auf die Knochenresorption auswirkt (Binkley, 2000). In Laborversuchen wurde z.B. bei Ratten im Zustand der Hypervitaminose A ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüchigkeit und Spontanfrakturen beobachtet (Ilich und Kerstetter, 2000; Johansson et al., 2002). Es wird vermutet, dass die Wirkung von Retinsäure auf die Genexpression sowie Interaktionen zwischen Retinsäure und 1,25-Dihydroxycholecalciferol Ursache für die schädigenden Effekte sind (Johansson und Melhus, 2001).

Eine Reihe epidemiologischer Studien sprechen dafür, dass es auch beim Menschen einen Zusammenhang zwischen hohen Vitamin-A-Aufnahmen und einem Risiko für verminderte Knochendichte bzw. Frakturen gibt (Feskanich et al., 2002; Melhus et al., 1998; Michaëlsson et al., 2003; Promislow et al., 2002), in anderen Studien wurde kein Zusammenhang gefunden (Ballew et al., 2001; Sowers und Wallace, 1990).

Zusammenhang zwischen Vitamin-A-Zufuhr und Knochendichte: Melhus et al. (1998) beobachteten ab einer Zufuhr von 1500 µg Vitamin A pro Tag eine signifikante Abnahme der Knochenmineraldichte und ein damit einhergehendes erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen. Serumretinolwerte wurden in dieser Studie nicht gemessen.

In einer prospektiven beobachtenden Studie von Feskanich et al. (2002) verdoppelte sich das Frakturrisiko, wenn die Vitamin-A-Zufuhr (als Retinol) über 2000 µg pro Tag lag, im Vergleich zu Zufuhrmengen von weniger als 500 µg pro Tag.

Promislow et al. (2002) untersuchten 388 Männer und 570 Frauen (Alter: 55-92 Jahre), die Teilnehmer der Rancho-Bernardo-Studie waren, und stellten fest, dass die Knochendichte mit zunehmender Retinolzufuhr sank (die Retinolzufuhr wurde retrospektiv anhand von Food Frequency Questionnaires der Jahre 1988-1992 ermittelt).

Zusammenhang zwischen Serumretinol und Knochendichte: In einer prospektiven Langzeituntersuchung an 2322 schwedischen Männern, die zu Beginn der Studie ca. 50 Jahre alt waren, wurde festgestellt, dass die Gruppe mit den höchsten Retinolspiegeln im Serum (> 2,64 µmol/L) ein um 64% erhöhtes Frakturrisiko hatte, im Vergleich zu denen mit mittleren Spiegeln (2,17-2,36 µmol/L). Ab Serumspiegeln von 3 µmol/L stieg das Risiko exponentiell und war bei einem Wert von 3,6 µmol/L siebenfach erhöht (Michaëlsson et al., 2003).

In einer Gruppe von 246 postmenopausalen Frauen im Alter von 55-80 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin A in Form von Supplementen, den Retinolkonzentrationen im Serum und der Knochenmasse oder Frakturen gefunden (Sowers und Wallace, 1990).

In einer repräsentativen Stichprobe des Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 (NHANES III) (5790 nichtschwangere Personen über 20 Jahre) wurde kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Retinylesterkonzentration im Serum, nüchtern gemessen, und den Knochendichten festgestellt (Ballew et al., 2001).

Opatowsky und Bilezikian (2004) analysierten die Daten von 2799 Frauen (50-74 Jahre), die Teilnehmerinnen am ersten epidemiologischen Follow-up des National Health and Nutrition Examination Survey waren, hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Serumretinolkonzentrationen und dem Auftreten von Hüftfrakturen. Es zeigte sich, dass das Risiko für Frakturen sowohl im niedrigsten wie auch im höchsten Quintil erhöht war, im Vergleich zu den Serumretinolkonzentrationen im mittleren Bereich.

Die bisher vorliegenden Studienergebnisse lassen keine eindeutigen Aussagen über die Wirkung von Vitamin A (aus der Nahrung, aus Supplementen bzw. angereicherten Lebensmitteln) auf die Knochenmineraldichte bzw. die Häufigkeit von Frakturen zu. Es sind weitere prospektive Studien notwendig, um eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die Vitamin-A-Zufuhr bzw. Retinolplasmaspiegel in bezug auf mögliche Knochenschäden abzuleiten. Die Studien, in denen die Höhe der Vitamin-A-Zufuhr auf die Knochendichte untersucht wurde, sprechen dennoch dafür, aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes bis zum Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse Retinolzufuhren über 1500-2000 µg pro Tag zu vermeiden.

- c) *Teratogenität*: Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Vitamin A in Form von Retinsäure teratogen wirkt, wenn es während der Organogenese entweder als hohe Einzeldosis oder über einen längeren Zeitraum verabreicht wird (Dolk et al., 1999; Rosa et al., 1986). Um zu untersuchen, ob diese Beobachtung auch auf den Menschen zutrifft, wurden eine Reihe von Fall-Kontroll-Studien durchgeführt (Mills et al., 1997; Shaw et al., 1997), deren Ergebnisse jedoch widersprüchlich und z.T. ohne statistische Signifikanz sind. Außerdem scheint eher die Einnahme von Supplementen als der Verzehr von Leber(producten) für negative Effekte verantwortlich zu sein: In einer Humanstudie wurde von Buss et al. (1994) das Risiko einer erhöhten Vitamin-A-Aufnahme aus unterschiedlichen Quellen untersucht. Dabei wurde Probanden die gleiche Vitamin-A-Menge (50 mg bzw. 150 mg Retinol) in Form einer Lebermahlzeit oder als Nahrungsergänzungsmittel verabreicht. Anschließend wurden Plasmaspiegel der verschiedenen Retinoid-Metaboliten über einen längeren Zeitraum gemessen und die Plasmakinetik nach Leberverzehr bzw. Supplementation verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass nach Vitamin-A-Supplementation – möglicherweise durch Übersättigung der Absorptions- und Metabolismuswege – eine vermehrte Oxidation von Retinol zu all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und den 4-oxo-Retinsäure-Isomeren stattfand, obwohl die Plasmaspiegel der Retinylester und Retinol ähnlich denen nach Leberverzehr waren. Die relative Bioverfügbarkeit von Vitamin A aus Leber (gemessen am AUC-Wert) betrug im Vergleich zur Supplementation 75%; der oxidative Metabolismus war jedoch deutlich verringert.

Eine prospektive, nicht randomisierte Studie von Rothman et al. (1995) ist die einzige an einer großen Studienpopulation (~22.500 Personen) durchgeführte Untersuchung, in der ein Zusammenhang zwischen der Supplementation von moderaten Retinolmengen (ab 3000 µg/Tag) vor der 7. Schwangerschaftswoche und einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen beim Neugeborenen festgestellt wurde. Diese Studie wurde jedoch aufgrund ihres mangelhaften Designs und Unklarheiten in der Datenauswertung vielfach kritisiert (Biesalski, 1996; Miller et al., 1998), und die Ergebnisse konnten bislang von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden (Mastroiacovo et al., 1999).

Da unter ethischen Gesichtspunkten kontrollierte randomisierte Interventionsstudien nicht durchführbar sind, war und wird es nicht möglich (sein), für den Menschen eine definitiv gesundheitlich unbedenkliche Höchstmenge für die chronische Zufuhr von präformiertem Vitamin A zu ermitteln. Wahrscheinlich ist, dass selbst bei Aufnahme von großen Mengen an Vitamin A aus natürlichen Lebensmitteln, wie Leber, die Bildung von teratogen wirksamer Retinsäure streng kontrolliert abläuft und das physiologische Maß nicht übersteigt. Mit Blick auf die Supplementierung mit präformiertem Vitamin A lässt sich aussagen, dass in Interventionsstudien Vitamin A in Mengen bis zu 2400 µg RE verabreicht wurden, ohne dass Anzeichen von teratogenen Schädigungen auftraten.

4.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Erste Anzeichen für Vitamin-A-Mangel sind Sehstörungen und trockene, schuppige Haut sowie Metaplasien. In späteren Stadien können Appetitsverlust, höhere Infektanfälligkeit, insbesondere für Lungenentzündungen, Geschmack- und Hörstörungen, verminderte Fertilität und frühkindliche Fehlbildungen auftreten, bis hin zum Tod.

Ein behandlungsbedürftiger Vitamin-A-Mangel kann bei Maldigestion und Malabsorption aufgrund von gastrointestinalen Erkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Sprue, bei ileojejunalem Bypass, Pankreaserkrankungen, parenteraler Ernährung über einen längeren Zeitraum und als Folge von Alkoholabusus auftreten (SCF, 2002).

Vitamin-A-Mangel im eigentlichen Sinn mit den o.g. Symptomen kommt bei der gesunden Bevölkerung in Deutschland nicht vor. Mit Vitamin-A-Zufuhren unterhalb der Zufuhrempfehlungen muss jedoch, wie bereits im Abschnitt 4.2.3 beschrieben, bei weit über 25% der Bevölkerung gerechnet werden. Risikogruppen für eine suboptimale Versorgung sind insbesondere Schwangere und Stillende, bei denen eine ausreichende Zufuhr dadurch erschwert wird, dass der Bedarf an Vitamin A in diesen Lebensphasen erhöht ist. Dies um so mehr, als das ehemalige BgVV im Jahr 1995 Schwangeren empfohlen hat, auf den Verzehr von Leber zu verzichten, da in Leber in Abhängigkeit von der Fütterung der Tiere z.T. sehr hohe Vitamin-A-Gehalte nachgewiesen wurden. Ohne den Verzehr von Leber, die bei weitem die bedeutendste Vitamin-A-Quelle darstellt, ist es für Schwangere und Stillende jedoch schwierig, eine bedarfsdeckende Vitamin-A-Zufuhr zu erreichen. Shah et al. (1987) haben gezeigt, dass eine unzureichende Vitamin-A-Zufuhr von Schwangeren mit niedrigen Vitamin-A-Leber speichern des Föten assoziiert ist und dass daraus niedrige Geburtsgewichte und ein höheres Risiko für Geburtskomplikationen resultieren.

Weitere Risikogruppen für eine geringe Vitamin-A-Zufuhr sind Bevölkerungsgruppen, die eine extrem einseitige Ernährungsweise bzw. Diäten praktizieren. Im allgemeinen nehmen Bevölkerungsgruppen mit geringem Einkommen weniger Vitamin A auf als Besserverdienende (Gerster, 1997).

4.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Die Aufnahme hoher Mengen Vitamin A erzeugt ein charakteristisches Toxizitätsbild (Hypervitaminose A). Ab Plasmapretinolspiegeln von mehr als 1 mg/L (3,5 µmol/L) spricht man von einer Hypervitaminose A. Eine akute Hypervitaminose A kann ab einer einmaligen Aufnahme von etwa 500 mg RE bei Erwachsenen, 100 mg RE bei Kindern und 30 mg RE bei Kleinkindern auftreten. Symptome äußern sich in Kopfschmerzen, starker Müdigkeit, Übelkeit und Papillenödemen. Nach 24 Stunden tritt eine massive Schuppung der Haut ein. Bei Säuglingen und jungen Kleinkindern kann eine Vorwölbung der Fontanelle auftreten. Es kommt zu erhöhter Fibrinolysezeit, erniedrigtem Quickwert, erhöhten GOT- und GPT-Werten. Die Symptome bilden sich nach 36 Stunden zurück (Hathcock et al., 1990). Chronische Vitamin-A-Intoxikationen sind bei Erwachsenen nach Einnahme hochdosierter (25.000-100.000 IE) Supplemente (Geubel et al., 1991; Kowalski et al., 1994), bei Kindern häufig nach mehrmaliger Verabreichung von Hühnerleber-Mahlzeiten (36.000-42.000 IE) beschrieben worden (Mahoney et al., 1980; Carpenter et al., 1987).

Obwohl die 97,5. Perzentile der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland z.T. Retinolzufuhren aufweist, die weit über der Zufuhrempfehlung liegen, gibt es in der Literatur keine Angaben über die Prävalenz von Hypervitaminosen A in Deutschland.

Die für Deutschland vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Vitamin A deuten darauf hin, dass über ein Viertel der Bevölkerung die Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Zufuhr nicht erreicht. Tatsächlich dürfte der Anteil sogar höher liegen, da in den bisherigen Erhebungen ein zu niedriger Konversionsfaktor für die Berechnung der Vitamin-A-Aktivität des aufgenommenen β -Carotin verwendet wurde. Risikogruppen für eine unzureichende Vitamin-A-Versorgung sind insbesondere Schwangere und Stillende, da diese Gruppen einen erhöhten Bedarf aufweisen.

Auf der anderen Seite überschreitet die 97,5. Perzentile der Erwachsenen durch die normale Nahrungsaufnahme bereits den UL für Retinol. Auch würde die Vitamin-A-Zufuhr bei einem Teil der Bevölkerung höher liegen, als in den bisherigen Verzehrerhebungen dargestellt, wenn auch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und der Verzehr von angereicherten Lebensmitteln mitberücksichtigt worden wäre.

Da zudem die Plasmaretinolkonzentrationen aufgrund der strengen homöostatischen Regulierung im Organismus kein zuverlässiger Indikator für die Beurteilung des Vitamin-A-Versorgungsstatus sind, bestehen insgesamt große Unsicherheiten bei der Beurteilung der Versorgung der Bevölkerung mit diesem Vitamin (Versorgungskategorie 2/3).

4.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin A

Auf der Basis der vorhandenen Daten über Vitamin A und das Teratogenitätsrisiko hat der SCF einen UL von 3000 $\mu\text{g RE}$ (als Retinol oder Retinylester) für Frauen im gebärfähigen Alter abgeleitet. Da dieser Wert um das 2,5-fache niedriger ist als die niedrigste Dosis, die zu hepatotoxischen Schädigungen führte (7500 $\mu\text{g RE}$), wird der UL auch für erwachsene Männer als ausreichend sicher betrachtet. Für Kinder und Jugendliche wurden durch Extrapolation geringere Werte geschätzt:

Alter (Jahre)	UL [$\mu\text{g RE/Tag}$]
1-3	800
4-6	1100
7-10	1500
11-14	2000
15-17	2600
Erwachsene	3000

Der SCF betont in seinem Bericht, dass der Einfluss von Vitamin A auf die Knochenmineraldichte nicht unterschätzt werden sollte, aber die Datenlage nicht ausreicht, um dafür eine Dosis-Wirkungs-Beziehung und einen UL abzuleiten. Aufgrund der derzeitigen Kenntnisse empfiehlt der SCF Frauen nach der Menopause, ihre Zufuhr an präformiertem Vitamin A aus allen Quellen auf durchschnittlich 1500 μg pro Tag zu beschränken (SCF, 2002).

Die in Kapitel 4.3.1 dargestellten Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkungen auf die Knochendichte nicht nur bei Frauen nach der Menopause, sondern auch bei Männern in diesem Alter berücksichtigt werden müssen (Michaëlsson et al., 2003). In diesem Zusammenhang besteht noch viel Forschungsbedarf. Aus Sicht des BfR sollten vorsorglich bis zum Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sowohl Frauen nach der Menopause wie auch erwachsene Männer im Durchschnitt nicht mehr als 1500 μg an präformiertem Vitamin A pro Tag aus allen Quellen aufnehmen. Diese Auffassung wird auch von der Sachverständigenkommission des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) vertreten (Food Standards Agency, 2003).

4.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin A in Nahrungsergänzungsmitteln

Für den Zusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln wurde bisher in Deutschland eine Höchstmenge von 800 µg Retinol pro Tagesdosis akzeptiert.

In anderen Kapiteln dieses Berichtes haben wir z.T. für die Ableitung von Höchstmengen für Mikronährstoffe eine Formel verwendet, die hier nicht anwendbar ist, da die 97,5. Perzentile der Bevölkerung in Deutschland bereits aus der üblichen Nahrung Retinol in Mengen aufnimmt, die über dem UL liegen. Im Zähler der Formel ergäbe sich also ein negativer Wert.

Bei der Ableitung von Höchstmengen für die Verwendung von präformiertem Vitamin A in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln muss folgendes berücksichtigt werden:

- Über ein Viertel der deutschen Bevölkerung erreicht die Zufuhrempfehlungen für Vitamin A nicht, und ca. 10% weisen eine Retinolzufuhr auf, die unterhalb der in Europa definierten niedrigsten Zufuhrschwelle (EAR) liegt.
- Die Verzehrerhebungen zeigen, dass die Vitamin-A-Aufnahme bei jungen Menschen zwischen 13 und 18 Jahren am geringsten ist.
- Da Schwangeren und Stillenden aufgrund ihres erhöhten Bedarfes eine 10 bzw. 50% höhere Vitamin-A-Aufnahme als der Allgemeinbevölkerung empfohlen wird, besteht in diesen Gruppen ein besonderes Risiko für eine unzureichende Vitamin-A-Versorgung.
- Eine hohe Zufuhr an präformiertem Vitamin A ist zu Beginn der Schwangerschaft vor allem dann mit dem Risiko teratogener Effekte verbunden, wenn diese hohen Mengen an Vitamin A in Form von Supplementen eingenommen werden. Eine hohe Vitamin-A-Zufuhr aus normalen unangereicherten Lebensmitteln birgt nach heutigen Kenntnissen kein derartiges Risiko. Schlachttierleber hatte bisher hohe Vitamin-A-Konzentrationen, weil Futter mit Vitamin A angereichert war.
- Bei chronisch hohen Zufuhren an präformiertem Vitamin A (> 1500 µg pro Tag) aus allen Quellen können negative Wirkungen auf die Knochendichte nicht ausgeschlossen werden; gleiches gilt möglicherweise für sehr niedrige Zufuhren.

4.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bisherigen Höchstmenge von 800 µg präformiertes Vitamin A pro Tagesdosis

Vorteile: keine nachgewiesen

Nachteile: Ein großer Teil der Bevölkerung würde bei einer zusätzlichen Zufuhr von 800 µg Retinol insgesamt mehr als 1500 µg pro Tag aufnehmen. Nahrungsergänzungsmittel mit dieser Tagesdosis wären für Kinder und Jugendliche ungeeignet, weil damit der UL für diese Altersgruppen zu einem großen Teil überschritten bzw. in den höheren Perzentilen überschritten würde (s. Tabelle 7 im Anhang 4.7).

- b) Beschränkung auf 400 µg präformiertes Vitamin A pro Tagesdosis

Vorteile: Mit dieser Vitamin-A-Menge kann bei weniger gut versorgten Personen ein wirksamer Beitrag zur Vitamin-A-Versorgung geleistet werden, ohne dass in gut versorgten Bevölkerungsgruppen ein gesundheitliches Risiko durch eine zu hohe Vitamin-A-Aufnahme befürchtet werden muss. Abgesehen von der 97,5. Perzentile, über-

schreitet keine Bevölkerungsgruppe die Zufuhr von 1500 µg Retinol pro Tag (s. Tabelle 8 im Anhang 4.7).

Nachteile: Ein Teil der 4-bis 10-jährigen Kinder würde durch die zusätzliche Einnahme von 400 µg Retinol pro Tag den UL für diese Altersgruppe nahezu ausschöpfen

Personen, deren Zufuhr weit unter den Empfehlungen liegt oder deren Bedarf erhöht ist, würden auch durch die zusätzliche Einnahme von retinolhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln mit der vorgeschlagenen Höchstmenge die Zufuhrempfehlungen nicht erreichen. Z.B. könnte bei einem Teil der Frauen, die schwanger sind oder stillen, diese Dosis zu niedrig sein, um insgesamt eine bedarfsdeckende Vitamin-A-Aufnahme zu erzielen (die Zufuhr aus der üblichen Nahrung müsste bei diesen Personen mindestens 700 bzw. 1100 µg betragen).

- c) Beschränkung auf 400 µg präformiertes Vitamin A pro Tagesdosis für Erwachsene und auf 200 µg für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren:

Vorteile: Siehe unter Option b)

Nachteile: es bleibt der unter b) beschriebene Nachteil, dass Personen, deren Zufuhr weit unter den Empfehlungen liegt, durch die Einnahme von retinolhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln mit der vorgeschlagenen Dosis die Zufuhrempfehlungen wahrscheinlich nicht erreichen können.

- d) Keine Verwendung von Retinol in Nahrungsergänzungsmitteln:

Vorteile: Es besteht kein Risiko einer Überversorgung durch die Einnahme von retinolhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln bei gut versorgten Bevölkerungsgruppen.

Nachteile: Personen, deren Bedarf erhöht ist, hätten keine Möglichkeit, ihre Vitamin-A-Versorgung durch retinolhaltige Nahrungsergänzungsmittel zu verbessern.

4.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin A in angereicherten Lebensmitteln

Bei Vitamin A ist die Sicherheitsbreite zwischen empfohlener Zufuhr und der Menge, ab der mit gesundheitlichen Risiken gerechnet werden muss, relativ gering. Da die Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Bedarfes bei unkontrolliertem, möglicherweise einseitigem Verzehr bestimmter Produkte und individuell stark schwankenden Verzehrsmengen zu einer Überversorgung mit Vitamin A führen kann, sollte von der bisherigen Verfahrensweise nicht abgewichen werden, den Zusatz von präformiertem Vitamin A in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nur in Ausnahmefällen (Margarine und Mischfetterzeugnisse) zu erlauben.

Auch das französische Expertenkomitee AFSSA stellt in seinem Bericht über die Anreicherung von Lebensmitteln mit Mineralstoffen und Vitaminen im Januar 2002 fest, dass Retinol aufgrund der geringen Sicherheitsspanne zwischen üblicher Zufuhr über die Nahrung und der tolerierbaren Obergrenze für die Allgemeinbevölkerung nicht zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet werden sollte (AFSSA, 2002).

Die Sicherheitsbreite (Abstand zwischen Zufuhrempfehlung und UL) ist bei präformiertem Vitamin A gering (< 5). In manchen Altersgruppen liegt die 97,5. Perzentile der Retinolaufnahme sogar oberhalb des UL. Darüber hinaus müssen die Hinweise aus verschiedenen Studien ernst genommen werden, die darauf hindeuten, dass eine hohe chronische Vitamin-A-Zufuhr aus allen Quellen zu einer unerwünschten Verringerung der Knochendichte führen kann. Präformiertes Vitamin A muss daher nach Ansicht des BfR der höchsten Risikokategorie zugeordnet werden.

Da die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in den meisten Fällen aufgrund von subjektivem Empfinden eines Einzelnen und nicht auf der Basis einer diagnostizierten Unterversorgung erfolgt, wäre es zum Schutz der bereits (mehr als) ausreichend versorgten Bevölkerungsgruppen angebracht, keine Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel mit präformiertem Vitamin A anzubieten. Andererseits erreichen über 25% der Bevölkerung die Zufuhrempfehlungen für Vitamin A nicht.

Das BfR empfiehlt daher, Nahrungsergänzungsmittel mit maximal 400 µg Retinol pro Tagesdosis für Erwachsene und mit maximal 200 µg pro Tagesdosis für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren (Option c). Das BfR ist der Ansicht, dass präformiertes Vitamin A außer in Margarine und Mischfetterzeugnissen nicht zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet werden sollte. Statt dessen sollte die Bevölkerung dazu angehalten werden, die natürlicherweise vorhandenen Vitamin-A-Quellen zu nutzen, auch Leber(produkte).

4.5 Wissenslücken

- Um die Vitamin-A-Versorgung der deutschen Bevölkerung zuverlässiger beurteilen zu können, wären neben repräsentativen Verzehrerhebungen, in denen auch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln erfasst wird, Studien zur Ermittlung des Versorgungsstatus notwendig (z.B. MRDR-Test, Retinolkonzentration in Muttermilch).
- Es sind weitere prospektive Studien zur Untersuchung über den Zusammenhang zwischen der Aufnahme hoher bzw. niedriger Vitamin-A-Mengen bzw. Serum-Retinol Spiegel und der Knochendichte notwendig.

4.6 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

AFSSA (2002) Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. 8 November 2001, transcribed version - 15 January 2002.

Ballew C, Galuska D, Gillespie C (2001) High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J. Bone Miner. Res.* 12: 2306-2312.

Bendich A, Langseth L (1989) Safety of vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 358-371.

Biesalski HK (1989) Comparative assessment of the toxicology of vitamin A- (retinol) and vitamin A-acid-derivates. *Toxicology* 57: 117-161.

Biesalski HK (1996) Zur pränataltoxischen Wirkung hoher Vitamin-A-Zufuhren. *Ernährungs-Umschau* 43: 54-58.

- Biesalski HK, Nohr D (2003) Importance of vitamin-A for lung function and development. *Mol. Aspects Med.* 24: 431-440.
- Binkley N, Krueger D (2000) Hypervitaminosis A and bone. *Nutr. Rev.* 58: 138-144.
- Blomhoff R (1994) Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr. Rev.* 52: 13-23.
- Bognar A (1995) Vitaminverluste bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln. *Ernährung/Nutrition* 19: 411-416.
- Briese V, Kirschner W, Friese K (2001) Ernährungsdefizite in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 42: 1220-1228.
- Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF (1994) The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Hum. Exp. Toxicol.* 13: 33-43.
- Carpenter TO, Pettifor JM, Russell RM, Pitha J, Mobarhan S, Ossip MS, Wainer S, Anast CS (1987) Severe hypervitaminosis A in siblings: evidence of variable tolerance to retinol intake. *J. Pediatr.* 111: 507-512.
- Christian P, West KP Jr (1998) Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 435-441.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Dolk HM, Nau H, Hummler H, Barlow SM (1999) Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 83: 31-36.
- Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA (2002) Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 287: 47-54.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
- Garcia-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez J, Leets I, Tropper E (1998) Vitamin A and β -carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J. Nutr.* 128: 646-650.
- Gaßmann B (1998) Vitamin A. Definition, Ernährungsphysiologie, Stoffwechsel, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 45: 445-449.
- Gerster H (1997) Vitamin A - functions, dietary requirements and safety in humans. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 67: 71-90.
- Geubel AP (1991) Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 100: 1701-1709.
- Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL (1990) Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 183-202.
- Heseker H, Kohlmeier M, Schneider R, Speitling A, Kuebler W (1991) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 38: 227-233.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Norderkleen.
- Heyl (2000) Fachinformation A-Vicotrat®, Stand: August 2000.

- Ilich JZ, Kerstetter JE (2000) Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *J. Am. Coll. Nutr.* 19: 715-737.
- IOM (2001) Institute of Medicine. Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC.
- Johansson S, Lind PM, Hakansson H, Oxlund H, Orberg J, Melhus H (2002) Subclinical hypervitaminosis A causes fragile bones in rats. *Bone.* 31: 685-689.
- Johansson S, Melhus H (2001) Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J. Bone Min. Res.* 16: 1899-1905.
- Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W (2000) Vitamin intake of 1-18-year-old German children and adolescents in the light of various recommendations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 70: 48-53.
- Kersting M, Hansen C, Schöch G (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. *Z. Ernährungswiss* 34: 253-260.
- Kowalski TE, Falestiny M, Furth E, Malet PF (1994) Vitamin A hepatotoxicity: a cautionary note regarding 25,000 IU supplements. *Am. J. Med.* 97: 523-528.
- Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Báron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez D, Leets I, Tropper E (1998) Vitamin A reduces the inhibition of iron absorption by phytates and polyphenols. *Food Nutr. Bull.* 19: 3-5.
- Mahoney CP, Margolis MT, Knauss TA, Labbe RF (1980) Chronic vitamin A intoxication in infants fed chicken liver. *Pediatrics* 65: 893-897.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli L, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M (1999) High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 59: 7-11.
- Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S (1998) Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.* 129: 770-778.
- Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) Die Ernährung in Deutschland 1998. *Gesundheitswesen* 61: 200-206.
- Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H (2003) Serum retinol levels and the risk of fracture. *N. Engl. J. Med.* 348: 287-294.
- Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand U-W (1998) Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod. Toxicol.* 12: 75-88.
- Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG (1997) Vitamin A and birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177: 31-36.
- Müller H (1996) Die tägliche Aufnahme von Carotinoiden (Carotine und Xanthophylle) aus Gesamtnahrungsprouben und die Carotinoidgehalte ausgewählter Gemüse- und Obstarten. *Z. Ernährungswiss.* 35: 45-50.
- National Research Council (1998) Recommended Dietary Allowances. 10th ed. National Academy Press, Washington, DC.
- Olson JA (1987) The storage and metabolism of vitamin A. *Chemica Scripta* 27: 179-183.
- Opotowsky AR, Bilezikian JP (2004) Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50 to 74 years old in the United States: a prospective analysis of the NHANES I follow-up study. *Am. J. Med.* 117: 169-174.

- Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E (2002) Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J. Bone Miner. Res.* 17: 1349-1358.
- Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO (1986) Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 33: 355-364.
- Ross JS, Harvey PWJ (2003) Contribution of breastfeeding to vitamin A nutrition of infants: a simulation model. *Bull. World Health Organ.* 81: 80-86.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A (1994): Teratogenicity of high vitamin A Intake. *N. Engl. J. Med.* 333: 1369-1373.
- Russell RM (2000) The vitamin A spectrum: from deficiency to toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 878-884.
- SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters). Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/24 Final, 7 October 2002 (expressed on 26 September 2002).
- Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.
- Shaw GM, Velie EM, Schaffer D, Lammer EJ (1997) Periconceptional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology* 55: 132-133.
- Sichert-Hellert W, Kersting M (2001) Trendwende im Beitrag angereicherter Lebensmittel zur Nährstoffzufuhr? - Ergebnisse der DONALD Studie. *Ernährung im Fokus* 1: 203-206.
- Solomons NW (2001) Vitamin A and carotenoids. In: Present Knowledge in Nutrition. 8th Edition. BA Bowman, RM Russel (Eds.) ILSI.
- Sowers MF, Wallace RB (1990) Retinol, supplemental vitamin A and bone status. *J. Clin. Epidemiol.* 43: 693-699.
- Walczyk T, Davidsson L, Rossander-Hulthen L, Hallberg L, Hurrell F (2003) No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 144-149.
- Watson NJ, Hutchinson CH, Atta HR (1995) Lesson of the week: vitamin A deficiency and xerophthalmia in the United Kingdom. *Br. Med. J.* 310: 1050-1051.
- Whiting SJ, Lemke B (1999) Excess retinol intake may explain the high incidence of osteoporosis in northern Europe. *Nutr. Rev.* 57: 192-195.
- Wiegand U-W, Hartmann S, Hummler H (1998) Safety of vitamin A: recent results. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 68: 411-416

4.7 Anhang

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Auswirkung von verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteldosierungen auf die Gesamttageszufuhr an Retinol. Als Grundlage wurden die Daten der Nationalen Verzehrstudie verwendet:

Tabelle 7: Retinolzufuhr aus der normalen Nahrung und Auswirkung einer Supplementierung mit 800 µg Retinol pro Tag

Alter und Geschlecht	Durchschnittliche Retinolaufnahme							
	P 2,5 (µg)	+ 800 µg	P 50 (µg)	+ 800 µg	P 75 (µg)	+ 800 µg	P 97,5 (µg)	+ 800 µg
Kinder m/w (4-10 Jahre)	160	960	415	1215	630	1430	2150	2950
Jugendliche m/w (11-18 Jahre)	170	970	480	1280	800	1600	3150	3950
Frauen (> 19 Jahre)	170	970	540	1340	780	1580	3360	4160
Männer (> 19 Jahre)	210	1010	675	1475	1000	1800	3840	4640

Aus der Tabelle 7 wird deutlich, dass durch die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels mit 800 µg Retinol pro Tagesdosis zusätzlich zur üblichen Nahrungsaufnahme die Obergrenze von 1500 µg RE pro Tag in der Mediengruppe annähernd erreicht und in den höheren Perzentilen überschritten wird (fett gedruckte Werte). In der höchsten Perzentile wird bereits durch die normale Nahrungsaufnahme z.T. der UL von 3000 µg/Tag überschritten.

Tabelle 8: Retinolzufuhr aus der normalen Nahrung und Auswirkung einer Supplementierung mit 400 µg Retinol pro Tag

Alter und Geschlecht	Durchschnittliche Retinolaufnahme							
	P 2,5 (µg)	+ 400 µg	P 50 (µg)	+ 400 µg	P 75 (µg)	+ 400 µg	P 97,5 (µg)	+ 400 µg
Kinder (4-10 Jahre)	160	560!	415	815	630	1030	2150	2550
Jugendliche (11-18 Jahre)	170	570!	480	880	800	1200	3150	3550
Frauen (> 19 Jahre)	170	570!	540	940	780	1180	3360	3760
Männer (> 19 Jahre)	210	610!	675	1075	1000	1400	3840	4240

Abgesehen von der 97,5. Perzentile liegen die Retinolaufnahmen in allen Bevölkerungsgruppen unter 1500 µg RE, wenn die Nahrungsergänzungsmittel-Dosierung auf 400 µg Retinol pro Tagesverzehrmenge reduziert wird. Allerdings wird auch deutlich, dass die 2,5. Perzentile selbst bei Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels mit 400 µg Retinol pro Tag die Zufuhrempfehlungen nicht erreicht.

5 Risikobewertung von β -Carotin

5.1 Zusammenfassung

β -Carotin ist das bedeutendste Provitamin A, und es leistet als Inhaltsstoff von Obst und Gemüse in Deutschland einen entscheidenden Beitrag zur Vitamin-A-Versorgung, insbesondere in Gruppen der Bevölkerung, deren Zufuhr an präformiertem Vitamin A nicht bedarfsdeckend ist. Über eine wünschenswerte tägliche Zufuhr an β -Carotin bestehen jedoch bisher nur unsichere Vorstellungen. Auf der Basis errechneter Zufuhrmengen und den aus einer bestimmten Ernährungsweise resultierenden β -Carotin-Plasmakonzentrationen, die in epidemiologischen Studien als Indikator für krankheitsvorbeugende Wirkungen der Carotinoide gedeutet wurden, hat man für die wünschenswerte β -Carotin-Aufnahme einen Schätzwert von 2-4 mg pro Tag abgeleitet. Dies entspricht unter Berücksichtigung des aktuellen Konversionsfaktors von 12 einer Vitamin-A-Aktivität von 167-333 μ g RE.

Die Ergebnisse von Verzehrerhebungen, aus denen die β -Carotinzufuhr der deutschen Bevölkerung berechnet wurde, deuten darauf hin, dass im Durchschnitt 2 mg pro Tag aufgenommen werden. Hinweise auf explizite β -Carotin-Mangelscheinungen gibt es beim Menschen nicht (Versorgungskategorie 3).

Da die Aufnahme von isoliertem β -Carotin in Interventionsstudien bei starken Rauchern zu einer Erhöhung der Lungenkrebsrate geführt hat und in Deutschland mehr als 18% der erwachsenen Bevölkerung zur Risikogruppe der Raucher gezählt werden müssen, besteht insbesondere für diese Gruppe bei der Verwendung von β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln ein hohes Risiko für unerwünschte gesundheitliche Effekte. Es ist nicht abschließend geklärt, welche Wirkung isoliertes β -Carotin bei Nichtrauchern hat bzw. bei welcher Dosis eine negative Wirkung zu erwarten ist. Bis zum Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sollte nach Ansicht des BfR die Zufuhr an isoliertem β -Carotin nur sehr begrenzt erfolgen. Das bedeutet, dass die Verwendung von β -Carotin in Lebensmitteln zu technologischen Zwecken mit äußerster Vorsicht geschehen sollte. Weiterhin empfiehlt das BfR, die Höchstmenge für β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln an dem unteren Schätzwertbereich für eine wünschenswerte Zufuhr zu orientieren, also auf 2 mg pro Tagesdosis zu beschränken. Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sollten nach Auffassung des BfR nicht mit β -Carotin angereichert werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	2-4 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (Schulze et al., 2001)	m	w
Median	2,0	1,9
P 10	0,7	0,6
P 90	5,9	7,6
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	2 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

5.2 Nährstoffbeschreibung

5.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

β -Carotin (CAS-Nr. 7235-40-7) gehört zur Gruppe der Carotinoide, die aus 8 Isoprenoideinheiten bestehen. Aufgrund ihrer chemischen Struktur lassen sich Carotinoide in sauerstoff-

freie Carotine, z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin, und sauerstoffhaltige Xanthophylle, z.B. Lutein, Zeaxanthin, β -Cryptoxanthin, einteilen.

Von 650 bekannten Carotinoiden sind etwa 50 in Vitamin A umwandelbar, wobei β -Carotin das bedeutendste ist. Im menschlichen Serum und in der Muttermilch wurden bisher 34 Carotinoide, einschließlich 13 geometrischer all-trans-Isomere identifiziert – die am häufigsten nachgewiesenen sind Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin, α -Carotin, β -Carotin und Lycopin (Pelz et al., 1998; Watzl und Bub, 2001).

Laut Anhang 2 der Europäischen Richtlinie 2002/46/EG darf β -Carotin gegenwärtig Nahrungsergänzungsmitteln als Vitamin-A-Quelle zugesetzt werden. Auch im Anhang des Entwurfs für eine Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln (COM(2003) 671 final vom 10.11.2003) ist β -Carotin als Provitamin-A-Quelle zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs vorgesehen. Darüber hinaus besitzt β -Carotin Farbstoffcharakter und darf laut Anhang 1 der Richtlinie 94/36/EC in einer Vielzahl von Lebensmitteln entweder mit der Höchstmenge 100 mg/kg oder quantum satis zur Färbung verwendet werden.

5.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: β -Carotin wird nach Freisetzung aus der Nahrungsmatrix im Dünndarm zusammen mit anderen Lipiden über passive Diffusion resorbiert. Ein Teil des β -Carotins wird in den Enterocyten entweder an einer zentralen Doppelbindung gespalten und zu Retinol umgewandelt oder an exzentrischen Doppelbindungen zu apo-Carotenalen gespalten. Nach Reveresterung werden Retinylester zusammen mit nicht gespaltenem β -Carotin und Lipiden in Chylomikronen eingebaut und über die Lymphe ins Blut abgegeben. Gebunden an Lipoproteine wird β -Carotin im Plasma transportiert, wobei 58-73% des β -Carotins an LDL, 17-26% an HDL und 10-16% an VLDL gebunden sind (Parker, 1996; Solomons, 2001; Wolf, 2001). Die höchsten Konzentrationen von β -Carotin befinden sich in der Leber, den Nebennieren, Nieren und in den Eierstöcken (Stahl et al., 1992). Der Gesamtkörperbestand an β -Carotin liegt bei 100 bis 150 mg. Bei normaler Mischkost erreichen die β -Carotinkonzentrationen im Serum 200 bis 400 $\mu\text{g/L}$ (0,4-0,75 $\mu\text{mol/L}$). β -Carotin ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit von β -Carotin ist abhängig von:

- der Form des Carotinoids (all-trans β -Carotin wird besser resorbiert als das cis-Isomer)
- der mit der Nahrung aufgenommenen Menge an β -Carotin
- der Lebensmittelmatrix, in die das β -Carotin eingebunden ist
- dem Versorgungsstatus des Menschen
- genetischen Faktoren (Castenmiller und West, 1998; Parker et al., 1999; Parker, 1996).

Je nach Fettgehalt der Nahrung liegt die Resorptionsrate von β -Carotin aus pflanzlichen Lebensmitteln zwischen 30 und 60%. Darüber hinaus wird die Bioverfügbarkeit von β -Carotin dadurch beeinflusst, ob es in der Nahrungsmatrix kristallin, verestert oder in Fett emulgiert vorliegt. Die Verfügbarkeit ist weiterhin von der Zubereitungsart des Lebensmittels, von der mechanischen Zerkleinerung im oberen Verdauungstrakt sowie dem pH-Wert des Magens abhängig. Aus verarbeiteten oder gekochten Lebensmitteln wird β -Carotin deutlich besser resorbiert als aus rohem Gemüse. Außerdem wird die Resorption durch Ballaststoffe gehemmt (Edwards et al., 2002). In isolierter Form (aus Supplementen) wird β -Carotin besser

resorbiert als in nativer Form (aus Obst und Gemüse) (van het Hof et al., 2000), was auch in einem deutlich höheren Anstieg der β -Carotin-Plasmaspiegel nach Einnahme von Supplementen gegenüber der Aufnahme gleicher Mengen aus der üblichen Nahrung zum Ausdruck kommt.

Aufgrund der vielen unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit von β -Carotin war im Jahr 1967 von FAO und WHO (1967) ein Umrechnungsfaktor von 6 für die Vitamin-A-Aktivität von β -Carotin festgelegt worden: demnach galt, dass zur Erzielung einer Vitamin-A-Aktivität entsprechend der Zufuhr von 1 mg präformiertem Vitamin A eine Aufnahme von 6 mg β -Carotin notwendig sei. Wie bereits in dem Kapitel 4 dargelegt, wird nach neueren Erkenntnissen davon ausgegangen, dass 12 μ g β -Carotin äquivalent zu 1 μ g Retinol (RAE - Retinol Activity Equivalence) sind, während für alle anderen Vitamin-A-aktiven Carotinoide der Faktor 24 angenommen wird (IOM, 2001). De Pee et al. (1998) legen für β -Carotin sogar einen Faktor von 26 zugrunde, wenn es aus grünblättrigem Gemüse und Möhren aufgenommen wird.

Bei der Aufnahme von Carotinoidegemischen konkurrieren und interagieren die einzelnen Carotinoide und behindern oder verstärken sich dadurch gegenseitig (Elmadfa und König, 2002). So führte z.B. in der ATBC-Studie die Supplementierung mit 20 mg β -Carotin auch zu einem Anstieg der α -Carotin-, β -Cryptoxanthin- und Lutein-Serumspiegel.

Funktion: Die einzige bisher im Menschen nachgewiesene Funktion von β -Carotin ist seine Vitamin-A-Aktivität. Insbesondere für Bevölkerungsgruppen, die sehr geringe Mengen an präformiertem Vitamin A aufnehmen, besitzt β -Carotin-reiches Obst und Gemüse eine große Bedeutung bei der Deckung des Vitamin-A-Bedarfes. Andere Carotinoide mit Vitamin-A-Funktion sind α -Carotin, β -Cryptoxanthin, 13-cis- β -Carotin und β -apo-8-Carotenal.

Physiologische Wirkungen: β -Carotin wirkt antioxidativ; es ist in der Lage, Sauerstoffradikale und andere Oxidanzien zu inaktivieren (durch Quenching von Singulett-Sauerstoff und Hemmung der Lipidperoxidation) und so z.B. Zellmembranen vor oxidativer Schädigung zu schützen. Außerdem wurden immunstimulierende Effekte beschrieben: In Interventionsstudien wurde festgestellt, dass β -Carotin in einer Dosis bis zu 25 mg/Tag bei Männern über 65 Jahren die Aktivität der natürlichen Killerzellen erhöhte. Bei den 51-64-jährigen Männern waren die Expression von Adhäsionsmolekülen sowie die Exvivo-Sekretion des Tumor-Nekrose-Faktors- α erhöht (Bayer und Schmidt, 1991; Watzl und Bub, 2001). In-vitro-Studien zufolge stimulieren verschiedene Carotinoide spezifisch die Kommunikation zwischen Zellen über Gap Junctions¹, indem die Expression der mRNA für Connexin erhöht wird. Da angenommen wird, dass eine gestörte Signalübertragung über Gap Junctions zu unkontrolliertem Zellwachstum führt, könnte β -Carotin durch die Verbesserung der interzellularen Kommunikation möglicherweise zum Schutz vor Krebserkrankungen beitragen (Watzl und Bub, 2001).

Bedarf: Über eine wünschenswerte tägliche Zufuhr an β -Carotin bestehen bisher nur unsichere Vorstellungen. Aufgrund der Ergebnisse aus Tier-, Zellkultur- und epidemiologischen Studien war eine protektive Wirkung von β -Carotin in Bezug auf das Risiko der Entstehung von chronischen Erkrankungen abgeleitet worden (Erdman Jr., 1999; Pryor et al., 2000; Slattery et al., 2000; Thurnham und Northrop-Clewes, 1999). So waren β -Carotin-Plasmakonzentrationen $> 0,4 \mu$ mol/L in epidemiologischen Studien mit einem geringeren Risiko für die Entstehung chronischer Krankheiten assoziiert worden. Diese Beobachtung reicht jedoch nicht aus, um einen Bedarf an β -Carotin zu definieren, denn der protektive Effekt könnte auch durch andere Substanzen in Obst und Gemüse oder durch bestimmte Verhaltensmerkmale, die mit einem erhöhten Konsum an Obst und Gemüse einhergehen, hervorgerufen worden sein. Zudem wurden in kontrollierten großangelegten Interventionsstudien bei Gabe von β -Carotin-Supplementen (20-50 mg/Tag) keine positiven bzw. bei Rau-

¹ Gap Junctions sind kanalartige Verbindungen zwischen zwei Zellen, die aus einem Protein, dem Connexin, bestehen.

chern unerwartet negative Wirkungen auf die Entstehung von Lungenkrebs festgestellt (Heinonen und Albanes, 1994; Hennekens et al., 1996; Kritchevsky, 1999; Omenn et al., 1996). Vor diesem Hintergrund scheint eher eine günstige Ernährungsweise mit viel β -Carotin-haltigen Früchten und Gemüse, als das β -Carotin selbst, für die in epidemiologischen Studien beobachtete präventive Wirkung verantwortlich zu sein. Auf der Basis errechneter Zufuhrmengen an β -Carotin aus der üblichen Nahrung wurde von den D-A-CH-Gesellschaften ein Schätzwertbereich von 2-4 mg pro Tag für die wünschenswerte β -Carotin-Aufnahme abgeleitet (Biesalski et al., 1997; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Gaßmann, 1998).

Betrachtet man die einzige für den Menschen bisher nachgewiesene Funktion von β -Carotin, nämlich seine Vitamin-A-Aktivität, dann entspricht die Zufuhr von β -Carotin in Höhe des Schätzwertbereiches unter Berücksichtigung des aktuellen Konversionsfaktors 12 einer Vitamin-A-Aktivität von 167-333 μ g Retinoläquivalenten, also 15-30% der Vitamin-A-Zufuhrempfehlung.

5.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Hauptsächliche β -Carotin-Quellen sind gelbe und grüne (Blatt)gemüse und gelbe Früchte, insbesondere Möhren, Spinat und Kürbis sowie auch Brokkoli, Grapefruit, Mangos, Pfirsiche und Tomaten(saft). β -Carotin ist relativ hitzestabil, aber empfindlich gegenüber Licht und Sauerstoffeinwirkung.

Farbstoff: In Deutschland wird β -Carotin in ungefähr 5% aller Lebensmittel als Farbstoff verwendet, wobei fester Nahrung und Getränken im Durchschnitt Mengen zwischen 1 und 5 mg/kg bzw. mg/L zugesetzt werden. Deutsche Hersteller schätzen, dass β -Carotin als Farbstoff zu ca. 0,5 mg pro Person/Tag aufgenommen wird (BLL, 2001); der SCF geht davon aus, dass die als Zusatzstoff aufgenommene β -Carotin-Menge im Durchschnitt 1-2 mg pro Tag ausmacht (SCF, 2000a; b).

Angereicherte Lebensmittel: Marktabsatzzahlen zufolge wurden im Jahr 2000 in Deutschland 736 Mio. Liter Multivitamin- bzw. ACE-Getränke verkauft. Das entspricht einer mittleren Verzehrmenge von 4 L Multivitamingetränken und 3 L ACE-Getränken pro Kopf/Jahr. Bei ACE-Milchprodukten betrug der Verzehr nur 0,18% des Gesamtverzehrs an Milchprodukten (26,9 kg/Jahr). Eine Verbraucherbefragung der Firma La Roche bei ca. 1.000 Personen ergab, dass 21% der Befragten regelmäßig Multivitamingetränke konsumieren und ca. 5% regelmäßig ACE-Getränke (BLL, 2001). Entsprechend einer Erhebung von Tennant et al. (2004) sind in Deutschland β -Carotin-angereicherte Getränke mit Konzentrationen < 1 mg/100 ml (30%) bzw. 1-2 mg/100 ml (58%) die am häufigsten auf dem Markt angebotenen. Getränke mit β -Carotin-Gehalten zwischen 2 und 2,5 mg/100 ml bzw. > 2,5 mg/100 ml machten 9 bzw. 3% der angereicherten Getränke aus.

Nahrungsergänzungsmittel: In Nahrungsergänzungsmitteln wird entweder synthetisiertes all-trans- β -Carotin verwendet oder eine Mischung aus all-trans- und 9-cis-Isomeren, extrahiert aus Algen, Pilzen o.a. pflanzlichen Lebensmitteln. Einer aktuellen Erhebung zufolge sind in Deutschland Nahrungsergänzungsmittel mit durchschnittlich 13,3 mg β -Carotin pro Tagesdosis auf dem Markt; die minimale Dosis liegt demnach bei 0,5 und die maximale bei 100 mg pro Tagesdosis (Tennant et al., 2004). Entsprechend der oben erwähnten Verbraucherbefragung aus dem Jahr 2000 nehmen 10% regelmäßig Multivitamin-supplemente, 2% davon Nahrungsergänzungsmittel mit ACE-Vitaminen (BLL, 2001).

Arzneimittel: Zur Behandlung von Erythropoetischer Protoporphyrin (EPP) empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA) eine maximale Dosis von 300 mg β -Carotin pro Tag für Erwachsene (Anstey, 2002). In Deutschland wird β -Carotin bei EPP, polymorphen Lichtdermatosen und Pigmentstörungen (z.B. Weißfleckenkrankheit, sog. Vitiligo; dunkle Hautflecken, sog. Hyperpigmentierungen) je nach Sonneneinstrahlung in Tagesdosierungen von 50-

200 mg bei Erwachsenen und in Höhe von 50-125 mg bei Schulkindern eingesetzt (Hermal-Fachinformation, 2001). Im Rahmen eines Stufenplanverfahrens, welches sich auf Stufe II befindet (Stand: Juni 2003), beabsichtigt das BfArM:

- (1) Arzneimittel, die als Wirkstoff β -Carotin enthalten und bei denen die empfohlene tägliche maximale Einnahmemenge 20 mg überschreitet, mit einem Hinweis zu versehen, dass dieses Medikament von Rauchern nicht eingenommen werden darf.
- (2) Arzneimittel, die als Wirkstoff β -Carotin enthalten und bei denen die empfohlene tägliche maximale Einnahmemenge zwischen 2 und 20 mg liegt, mit einem Hinweis zu versehen, dass dieses Medikament von Rauchern nicht über einen längeren Zeitraum regelmäßig eingenommen werden soll.

Versorgungszustand:

Zufuhr: In den 80-er Jahren betrug die mittlere Gesamtcarotinoidzufuhr laut Nationaler Verzehrstudie 5,39 mg/Tag bei Männern und 5,27 mg/Tag bei Frauen (Heseker et al., 1994). Pelz et al. (1998) berechneten im Nachhinein aus den Daten der NVS die durchschnittliche β -Carotinzufuhr: diesen Berechnungen zufolge nahmen Männer und Frauen gleichermaßen im Mittel 1,81 mg β -Carotin pro Tag auf. Entsprechend den Daten der NVS stammt das aufgenommene β -Carotin zu 52% aus frischem Gemüse und zu 10% aus Säften und Erfrischungsgetränken. Müller (1996) gibt für die deutsche Bevölkerung eine mediane β -Carotinzufuhr zwischen 1,1 und 1,4 mg/Tag an. Diese Angaben beruhen jedoch allein auf den Verzehrdaten ohne Berücksichtigung der Unterschiede in der Bioverfügbarkeit verschiedener Lebensmittel und Zubereitungsformen. Z.B. ist die Bioverfügbarkeit von β -Carotin aus Getränken sehr viel besser als aus der festen Lebensmittelmatrix, so dass Säfte und Erfrischungsgetränke trotz des geringeren Anteils am Gesamtverzehr in höherem Maße zur Versorgung mit β -Carotin beitragen dürften. Heseker et al. (1994) geben an, dass die deutsche Bevölkerung laut NVS 25-30% der Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme durch β -Carotin-haltige Lebensmittel deckt. Der Beitrag des β -Carotins zur Vitamin-A-Versorgung sinkt jedoch auf ca. 12-15%, wenn man den Konversionsfaktor von 12 zugrunde legt.

Laut EPIC-Studie nahmen die dort untersuchten Männer durchschnittlich 2 mg und die Frauen 1,9 mg β -Carotin pro Tag auf. Die Werte schwanken demnach bei den Männern zwischen 0,7 mg (P 10) und 5,9 mg (P 90) und bei den Frauen zwischen 0,6 mg (P 10) und 7,6 mg (P 90) pro Tag (Schulze et al., 2001).

In keiner der bisherigen Verzehrerhebungen wurde die β -Carotinzufuhr durch Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und Verzehr von angereicherten Lebensmitteln berücksichtigt.

Plasmakonzentrationen: Der durchschnittliche Plasmawert an β -Carotin liegt beim gesunden Menschen zwischen 0,4 und 0,75 $\mu\text{mol/L}$. Laut Biesalski et al. (1997) sollte er 3 $\mu\text{mol/L}$ nicht überschreiten; Woutersen et al. (1999) halten einen β -Carotin-Plasmawert von $\leq 2 \mu\text{mol/L}$ für unbedenklich.

In der VERA-Studie wurden β -Carotin-Plasmawerte zwischen 0,1 (P 2,5) und 1,56 $\mu\text{mol/L}$ (P 97,5) bei den Männern und zwischen 0,16 (P 2,5) und 2,19 $\mu\text{mol/L}$ (P 97,5) bei den Frauen gemessen. Die niedrigsten Werte wurden bei 35-44-jährigen Männern ermittelt. In der Gruppe der Frauen sind die Plasmawerte bei den 25-44-Jährigen am niedrigsten. Ungefähr 75% der Studiengruppe erreichte einen Plasmawert von 0,5 $\mu\text{mol/L}$ (Biesalski et al., 1997). Bei 10,7% der männlichen und 3,4% der weiblichen Studiengruppe wurden β -Carotinkonzentrationen unter 0,18 $\mu\text{mol/L}$ gemessen (Heseker et al., 1992).

Die Werte variieren sehr innerhalb der Gruppen, und die β -Carotinkonzentrationen der weiblichen Bevölkerung liegen durchschnittlich um 40% über denen der Männer. Andere Fakto-

ren, die einen Einfluss auf die Höhe der Plasmawerte haben können, sind z.B. das Alter und der Gesundheitszustand aber auch der Konsum von Zigaretten oder Alkohol.

β -Carotin ist das bedeutendste Provitamin A und leistet insbesondere bei Menschen, deren Vitamin-A-Zufuhr (als präformiertes Vitamin) gering ist, einen wichtigen Beitrag zur Deckung des Vitamin-A-Bedarfs. Darüber hinaus wurde in epidemiologischen Studien beobachtet, dass die Entstehung von chronischen Erkrankungen durch den reichlichen Verzehr von Obst und Gemüse reduziert wird; dies könnte u.a. auf die damit verbundene Aufnahme von β -Carotin aus diesen Quellen zurückzuführen sein. Interventionsstudien konnten allerdings bisher keine protektive Wirkung von isolierten β -Carotin-Gaben bestätigen. Aufgrund der epidemiologischen Beobachtungen wurde ein wünschenswerter Plasmawert für β -Carotin in Höhe von $> 0,4 \mu\text{mol/L}$ als Richtwert für eine angemessene Zufuhr angegeben. Dieser kann durch eine β -Carotin-Zufuhr in Höhe des Schätzwertbereiches von 2-4 mg pro Tag erreicht werden. Die vorhandenen Verzehrsstudien deuten darauf hin, dass in Deutschland im Durchschnitt 2 mg β -Carotin pro Tag über die normale Nahrung aufgenommen werden. Hinweise auf explizite β -Carotin-Mangelerscheinungen gibt es beim Menschen nicht (Versorgungskategorie 3).

5.3 Risikocharakterisierung

5.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Mengen von 20-180 mg β -Carotin/Tag (über mehrere Jahre als hochdosiertes Medikament gegen erythropoetische Protoporphyrinose genommen) haben beim Menschen keine toxischen Reaktionen und keine ungewöhnlich hohen Retinolplasmaspiegel hervorgerufen (Mathews-Roth, 1990). Auch liegen über teratogene Wirkungen von β -Carotin beim Menschen keine Berichte vor. Lediglich Gelbfärbungen der Haut (Hypercarotinämie) sind bei einer täglichen Zufuhr von 25-30 mg β -Carotin und ab einer Gesamtcarotinoidkonzentration im Serum von etwa $4000 \mu\text{g/L}$ ($7,5 \mu\text{mol/L}$) beobachtet worden. Diese Nebenwirkungen waren nach Absetzen reversibel (Bayer und Schmidt, 1991).

Sowohl in der ATBC- als auch in der CARET-Studie stieg bei starken Rauchern und Asbestarbeitern, denen pro Tag 20 mg isoliertes β -Carotin, in Kombination mit Vitamin A, Vitamin E, oder allein, verabreicht wurde, die Lungenkrebsrate und die Zahl der Todesfälle durch Herz-Kreislaufkrankheiten bei bereits bestehenden Myokardinfarkten. In der Physician's Health Study wurde nach Supplementierung mit 50 mg β -Carotin oder Aspirin pro Tag über 13 Jahre weder ein positiver noch negativer Effekt beobachtet. Die Heart Protection Study (2002), in der über 5 Jahre hinweg placebo-kontrolliert 20 mg β -Carotin zusammen mit 600 mg Vitamin E und 250 mg Vitamin C pro Tag zur Sekundärprävention verabreicht wurde, zeigte einen geringen aber statistisch signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterols, des LDL-Cholesterols und der Triglyceride im Plasma der behandelten Gruppe. Darüber hinaus konnten auch in dieser Studie weder positive noch negative Effekte auf die Mortalität durch vaskuläre oder koronare Herzkrankheiten, Schlaganfälle sowie auf die Entstehungshäufigkeit von Myokardinfarkten und auf die Krebsrate oder andere chronische Krankheiten nachgewiesen werden (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002)

Die von Biesalski et al. (1997) als kritisch angesehenen Plasmaspiegel ($> 3 \mu\text{mol/L}$) wurden sowohl in der ATBC- als auch in der CARET-Studie erreicht bzw. überschritten, während die Werte in der Physicians' Health Study und auch in der Heart Protection Study unter $3 \mu\text{mol/L}$ lagen (Studiendesign der ATBC, CARET, PHS, HPS: s. Abbildung 3).

Abbildung 3: (nach Heinonen und Albanes, 1994; Omenn et al., 1996; Heart Protection Study Collaboration Group, 2002)

The α-Tocopherol, β-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC) National Cancer Institute and the National Public Health Institute of Finland	
Kollektiv	29.133 männliche Raucher in Finnland (50-69 Jahre)
Supplement	50 mg Tocopherol, 20 mg β -Carotin oder beides (Placebo kontrolliert)
β-Carotin im Plasma	
• zu Beginn	Median = 0,3 $\mu\text{mol/L}$
• nach 3 Jahren	Median = 5,6 $\mu\text{mol/L}$
Dauer	5-8 Jahre
Ergebnis	18% mehr Lungenkarzinome in der β -Carotin-Gruppe, 8% mehr Todesfälle in der β -Carotin-Gruppe
The β-Carotene Cancer and Retinol Efficiency Trial (CARET) National Cancer Institute (USA)	
Kollektiv	18.314 Teilnehmer (50-69 Jahre), Raucher oder entwöhnte Raucher
Supplement	750 μg Retinol und 30 mg β -Carotin (Placebo kontrolliert)
β-Carotin im Plasma	
• Placebogruppe	x = 0,34 $\mu\text{mol/L}$
• β -Carotin-Gruppe	x = 4,2 $\mu\text{mol/L}$
Dauer	4 Jahre (vorzeitig nach 21 Monaten gestoppt)
Ergebnis	28% mehr Lungenkarzinome, 17% mehr Todesfälle
The Physicians' Health Study (USA)	
Kollektiv	22.071 männliche Teilnehmer (Ärzte) (40-84 Jahre)
Supplement	alternierend entweder 50 mg β -Carotin oder Aspirin (Placebo kontrolliert)
β-Carotin im Plasma	
• Placebogruppe	x = 0,56 $\mu\text{mol/L}$
• β -Carotin-Gruppe	x = 2,24 $\mu\text{mol/L}$
Dauer	13 Jahre
Ergebnis	Kein Effekt der β -Carotin-Supplementierung auf die Krebsrate allgemein bzw. auf eine der speziell untersuchten Krebsarten (Lungen-, Prostata- oder Kolonkrebs)
Heart Protection Study (UK)	
Kollektiv	20.536 Teilnehmer (Patienten mit koronaren Herzkrankheiten) (40-80 Jahre)
Supplement	20 mg β -Carotin, 600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C (Placebo kontrolliert)
β-Carotin im Plasma	
• Placebogruppe	x = 0,32 $\mu\text{mol/L}$
• β -Carotin-Gruppe	x = 1,22 $\mu\text{mol/L}$
Dauer	5 Jahre
Ergebnis	Kein Effekt der β -Carotin-Supplementierung auf die Mortalität durch vaskuläre oder koronare Herzkrankheiten, Schlaganfälle sowie auf die Entstehungshäufigkeit von Myokardinfarkten und auf die Krebsrate oder andere chronische Krankheiten

Bei 22.269 Personen des ATBC-Kollektives, die zu Beginn frei von koronaren Herzkrankheiten waren, wurde außerdem eine, wenn auch nicht signifikant erhöhte Inzidenz von Angina Pectoris in der mit β -Carotin supplementierten Gruppe festgestellt (Rapola et al., 1996). Weiterhin wurde im Rahmen der ATBC-Studie bei 28.519 Personen, die zu Beginn der Studie noch nie einen Schlaganfall erlitten hatten, festgestellt, dass die Supplementierung mit β -Carotin das Risiko für intracerebrale Hämorrhagien erhöhte, wobei der zugrunde liegende Mechanismus unklar ist (Leppälä et al., 2000); die Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen wurde durch die β -Carotin-Supplemente nicht beeinflusst.

In einer weiteren placebo-kontrollierten Studie, der sogenannten AREDS², wurde bei 3640 Teilnehmern (55-80 Jahre) mit z.T. fortgeschrittenen Augenerkrankungen untersucht, ob die Supplementierung mit Antioxidanzien und/oder Zink [(A): 500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E, 15 mg β -Carotin; (B): 80 mg Zink und 2 mg Kupfer; (C): eine Kombination von Vitaminen und Zink oder (D): Placebo] die Entstehung bzw. das Voranschreiten von Katarakt und/oder altersbedingter Makuladegeneration aufhalten kann. Zu Beginn der Studie waren 8% der Teilnehmer Raucher, und 49% waren ehemalige Raucher. Nachdem relativ zeitig im Verlauf der Studie ein leichter nicht signifikanter Anstieg der Mortalität in der Antioxidanzien-Gruppe beobachtet worden war, wurden die Raucher von der β -Carotin-Supplementierung ausgenommen. Im weiteren konnte jedoch kein Einfluss der Rauchgewohnheiten auf die beobachtete Tendenz erhöhter Mortalität bestätigt werden. Insgesamt können aus der AREDS-Studie keine zuverlässigen Schlüsse in Bezug auf die Sicherheit von β -Carotin für die Allgemeinbevölkerung gezogen werden; ein positiver Effekt der Gabe von β -Carotin konnte nicht festgestellt werden (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001).

Eine Metaanalyse, in die acht³ große (> 1.000 Probanden) randomisierte Studien einbezogen worden waren, um den Effekt der Gabe von β -Carotin-Supplementen (15-50 mg/Tag über einen Zeitraum von 1,4 bis 12 Jahren) auf die Gesundheit zu analysieren, ergab in den supplementierten Gruppen einen leichten aber signifikanten Anstieg der Gesamtmortalität und einen leichten Anstieg der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Vivekananthan et al., 2003).

In der SU.VI.MAX--Studie (SUpplementation en Vitamines et Mineraux AntioXidants), einer weiteren doppelt-blinden placebo-kontrollierten Interventionsstudie mit mehr als 10.000 Probanden im Alter von 35 bis 60 Jahren, wurde ein Kombinationspräparat mit 6 mg β -Carotin, 120 mg Vitamin C, 30 mg Vitamin E, 100 μ g Selen und 20 mg Zink pro Tag über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,5 Jahren verabreicht. Aus den bisher veröffentlichten Teilergebnissen dieser Studie lassen sich weder negative noch positive Wirkungen der verabreichten Nährstoffkombination ableiten (Malvy et al., 2001; Zureik et al., 2004).

In einer anderen doppelt-blinden placebo-kontrollierten Studie mit 864 Teilnehmern, denen Kolonrektaladenome entfernt worden waren und die frei von Polypen waren, wurde der Effekt einer Supplementierung von 25 mg β -Carotin, allein oder in Kombination mit Vitamin C (1 g/Tag) und Vitamin E (400 mg/Tag) untersucht: In der Gruppe, die weder rauchte noch Alkohol trank, war die Einnahme von β -Carotin mit einem verringerten Risiko für das Wiederauftreten von Adenomen assoziiert, während in der Gruppe der Raucher und Alkoholtrinker das Risiko für Adenome leicht erhöht war und sich verdoppelte, wenn Raucher mehr als ein Glas eines alkoholischen Getränks pro Tag konsumierten (Baron et al., 2003). Es wird erneut deutlich, dass der Lebensstil - in diesem Fall neben dem Rauchen von Zigaretten auch der Alkoholkonsum - die physiologische Wirkung von β -Carotin auf die Krebserkrankung negativ beeinflussen kann; die Power dieser Studie reicht jedoch nicht aus, um daraus verallgemeinerbare Aussagen über die Sicherheit von β -Carotin abzuleiten. Es ist bekannt, dass β -

² AREDS = Age-Related Eye Disease Study

³ ATBC, CARET, HPS, SCP, AREDS, NSCP, PHS, WHS

Carotin in Abhängigkeit von der Matrix, der Zusammensetzung und der Isomeranteile einer Carotinoidmischung unterschiedlich resorbiert wird und verschiedene Wirkungen zeigt. Es ist jedoch zurzeit noch unklar, welche Relevanz dies für die negativen Ergebnisse der Interventionsstudien hat bzw. welcher Mechanismus eigentlich den beobachteten Effekten zugrunde liegt.

Aus Tierexperimenten mit Frettchen, die bezüglich des Stoffwechsels und der Kinetik von β -Carotin dem Menschen ähnlich sind und als zurzeit bestes Tiermodell gelten, ist bekannt, dass hohe Dosen β -Carotin zu einer erhöhten Aktivität von P450-Enzymen führen und dies wiederum eine Verringerung der Retinsäurespiegel und Störungen der Retinoid-Signalwege zur Folge hat, was eine Kaskade von Effekten auslöst, die schließlich zu der beobachteten Zellproliferation in der Lunge führt. In Tierversuchen wurde allerdings auch festgestellt, dass die negativen Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis an β -Carotin, aber unabhängig von einer Exposition gegenüber Zigarettenrauch auftreten (Russell, 2004).

So zeigten Wang et al. (1999), dass eine über 6 Monate gegebene Dosis von 2,4 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne zusätzlichen Einfluss von Tabakrauch proliferative Veränderungen und keratinisierte Metaplasien der Lungenschleimhaut hervorriefen. Diese Dosis entsprach wegen der ungefähr fünfmal geringeren Resorptionsrate beim Frettchen einer Aufnahme von etwa 30 mg β -Carotin/Tag beim Menschen. Die als präcarcinogen angesehene pathologische Veränderung (Wolf, 2002) war begleitet von einem statistisch signifikant geringeren Gehalt des Lungengewebes an Retinsäure und einer Reduktion der Genexpression des Retinsäure-Rezeptors RAR β . Die in einer weiteren Untersuchung an Frettchen getestete Dosis von etwa 0,43 mg/kg Körpergewicht/Tag zeigte keine pathologischen Veränderungen mehr, entsprach aber nur einer Dosis von 6 mg β -Carotin/Tag beim Menschen (Liu et al., 2000).

Die bisher vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass eine Supplementierung mit β -Carotin nur dann gesundheitlich unbedenklich ist, wenn dadurch β -Carotin-Plasmawerte von 2-3 μ mol/L nicht überschritten werden. Zudem hat sich gezeigt, dass die Einnahme hoch dosierter β -Carotin-Supplemente zu kompetitiven Hemmungen anderer protektiver Nahrungsbestandteile führen kann (Neuhouse et al., 2003; Russell, 1998).

Da sich aus den Ergebnissen der bisher durchgeführten β -Carotin-Studien keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten ließ, konnte weder ein NOAEL noch ein LOAEL für diesen Stoff definiert werden (SCF, 2000a; b).

5.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Es ist keine klinische Mangelercheinung beim Menschen bekannt, die direkt auf eine geringe β -Carotin-Aufnahme zurückgeführt werden kann. Allein in Bevölkerungsgruppen mit marginaler Vitamin-A-Zufuhr kann sich eine geringe Zufuhr an β -Carotin zusätzlich negativ auf den Vitamin-A-Status auswirken.

5.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Menschen, die regelmäßig β -Carotin-haltige Nahrungsergänzungsmittel verwenden und zusätzlich ACE- oder Multivitamin-säfte trinken, könnten die kritische Zufuhrschwelle von 20 mg an isoliertem β -Carotin pro Tag erreichen oder überschreiten. Für Deutschland liegen jedoch keine zuverlässigen Daten vor, die eine Abschätzung der Zufuhr von β -Carotin über Nahrungsergänzungsmittel oder den Verzehr von angereicherten Lebensmitteln erlauben. Entsprechend der Erhebung von Tennant et al. (2004) wird bei Aufnahme von β -Carotin aus angereicherten Getränken im Durchschnitt mit Zufuhrmengen in Höhe von 2-4 mg/Tag gerechnet; in den höheren Perzentilen kann den Autoren zufolge die Zufuhr von β -Carotin aus angereicherten Getränken durchaus zwischen 10 und 20 mg β -Carotin/Tag betragen.

5.4 Sichere Gesamttageszufuhr von β -Carotin

Es gibt bisher aus Tierversuchen keine Anzeichen dafür, dass hohe Dosen an β -Carotin teratogen wirken. Erfahrungen aus epidemiologischen Studien beim Menschen über die Zufuhr hoher β -Carotinmengen während der Schwangerschaft liegen allerdings auch nicht vor, und da β -Carotin im menschlichen Stoffwechsel zu all-trans-Retinsäure umgewandelt werden kann, müssten in der Zukunft Sicherheitsuntersuchungen über die Zufuhr von β -Carotin während der Schwangerschaft durchgeführt werden, insbesondere auch weil die Resorption von β -Carotin aus Supplementen offenbar bedeutend höher ist als aus der normalen Nahrung (Schulze et al., 2001).

Aufgrund der negativen Ergebnisse aus großangelegten kontrollierten Studien mit β -Carotin-Supplementen hat der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) im Jahr 2000 den ADI-Wert für die unbedenkliche tägliche Aufnahme von 5 mg β -Carotin/kg Körpergewicht widerrufen und zur Vorsicht bei der Verwendung von β -Carotin in isolierter Form geraten. Da sich weder aus Humanstudien noch auf der Basis geeigneter Tiermodelle Dosis-Wirkungs-Beziehungen für β -Carotin ableiten lassen und zudem Informationen über die spezifischen Wirkungen der einzelnen β -Carotin-Isomere fehlen, kann zurzeit kein wissenschaftlich gesicherter UL für die Aufnahme von β -Carotin definiert werden (SCF, 2000b).

Aufgrund der Schätzung, dass β -Carotin aus der üblichen Nahrung in Mengen zwischen 2 und 5 mg und als Farbstoff zwischen 1 und 2 mg pro Tag aufgenommen wird, leitet der SCF einen Basiswert der täglichen Zufuhr aus diesen beiden Quellen ab, der zwischen 3 und 7 mg (bis maximal 10 mg) pro Tag liegt. Er stellt fest, dass der Abstand zwischen der Zufuhrmenge, die bisher aufgrund der Ergebnisse aus epidemiologischen Studien für wünschenswert und gesundheitlich zuträglich angesehen wurde (Zufuhr über die übliche Nahrung), und der Zufuhrmenge, die in der ATBC-Studie zu negativen Wirkungen geführt hat, sehr gering ist. Aus Sicht des SCF ist daher Vorsicht bei der β -Carotin-Supplementierung und -Anreicherung geboten (SCF, 2000b). Es deuten allerdings alle bisherigen Studien darauf hin, dass allein die Zufuhr isolierten β -Carotins mit negativen Wirkungen verbunden ist, nicht jedoch die Aufnahme aus der üblichen Nahrung (IOM, 2000; Männistö et al., 2004).

Ca. 18% der erwachsenen Bevölkerung zählen in Deutschland zur Gruppe der starken Raucher und bilden damit eine mögliche Risikogruppe für negative gesundheitliche Wirkungen durch die Einnahme von isoliertem β -Carotin: Einem Bericht des Instituts für Therapiefor-schung zufolge rauchen in Deutschland in der Altersgruppe der 18-69-Jährigen 13,1 Mio. Menschen. Das sind 23% der Altersgruppe (die Altersgruppe umfasst insgesamt 57,2 Mio. Menschen - Stand: 2000) 6 oder mehr Zigaretten pro Tag, 6,3 Mio. dieser Altersgruppe (= 11%) rauchen täglich 20 oder mehr Zigaretten, während 4,3 Mio. (7,5%) entsprechend der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition) nikotinabhängig sind (Institut für Therapiefor-schung, 2002).

Da für die Zufuhr von isoliertem β -Carotin keine Dosis-Wirkungs-Beziehung bekannt ist und darüber hinaus bisher nicht geklärt ist, ob das Risiko für unerwünschte Wirkungen auch bei Nichtrauchern bestehen könnte, sollte nach Auffassung des BfR aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln gar nicht oder sehr eingeschränkt verwendet werden.

Die Sachverständigen-gruppe des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat in ihrem Bericht "Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals" (2003) für die Verwendung von isoliertem β -Carotin empfohlen, dass "normale" Verbraucher nicht mehr als 7 mg isoliertes β -Carotin pro Tag aufnehmen sollten. Von der EVM wird überdies vorgeschlagen, dass Raucher und Asbestarbeiter grundsätzlich auf die Einnahme von isoliertem β -Carotin verzichten sollten (Food Standards Agency, 2003).

5.4.1 Ableitung der Höchstmenge für β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln

Da bisher kein UL für β -Carotin definiert werden konnte, lässt sich eine sichere Höchstmenge zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln nicht mithilfe der an anderer Stelle angewendeten Formel berechnen.

Die Vorschläge für Höchstmengen basieren statt dessen auf den folgenden Überlegungen:

- In Deutschland werden aus natürlichen Quellen täglich durchschnittlich 2 mg β -Carotin aufgenommen. Herstellerangaben zufolge beträgt die Zufuhr aus Farbstoffen 0,5 bis max. 2 mg pro Tag.
- Der behauptete gesundheitsförderliche Nutzen von zusätzlichen β -Carotingaben hat sich in kontrollierten Studien als nicht haltbar herausgestellt.
- Eine ernährungsphysiologische Notwendigkeit für die Supplementierung mit β -Carotin, besteht ausschließlich zur Verbesserung der Vitamin-A-Versorgung der Bevölkerung.
- Für die Ableitung von Höchstmengen für β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln kann der Beitrag aus der normalen Nahrung vernachlässigt werden, denn die bisherigen Beobachtungen sprechen dafür, dass eine obst- und gemüsereiche Kost ohne Bedenken und ohne Mengenbeschränkung zu empfehlen ist.
- Die Zufuhr von 20 mg β -Carotin in Form von Supplementen hat bei starken Rauchern und Asbestarbeitern in Interventionsstudien zu einer Steigerung der Lungenkrebsrate geführt.
- Es ist bisher nicht geklärt, ob β -Carotin in isolierter Form auch bei Nichtrauchern negative Wirkungen hervorrufen kann. Solange der Mechanismus für die Entstehung von Lungenkrebs im Zusammenhang mit der β -Carotin-Supplementierung nicht aufgeklärt ist, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass andere Expositionsarten in Verbindung mit der Einnahme von β -Carotin-Supplementen nicht einen ähnlichen Effekt, wie den bei Rauchern beobachten, hervorrufen.

5.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln

- a) Beschränkung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln auf 2 mg pro Tagesdosis, wie bereits in den vergangenen Jahren vom BgVV/BfR vertreten

Diese Menge entspricht dem unteren Schätzwert einer wünschenswerten Zufuhr an β -Carotin. Bei Einnahme von 2 NEM und der Zufuhr von 1-2 mg β -Carotin als Farbstoff/Tag würden maximal 6 mg β -Carotin/Tag zusätzlich zur üblichen Ernährung aufgenommen werden.

Vorteile: Diese Menge wurde in den letzten Jahren von den Herstellern von NEM weitestgehend akzeptiert. Negative gesundheitliche Wirkungen sind bisher bei Verwendung dieser Menge β -Carotin nicht bekannt geworden. Eine spezielle Warnung von Risikogruppen erscheint nicht notwendig.

Nachteile: keine erkennbar

- b) Beschränkung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln auf 2-4 mg pro Tagesdosis

Die Menge orientiert sich an dem von den D-A-CH-Gesellschaften definierten Schätzwertbereich einer wünschenswerten Zufuhr an β -Carotin. Unter Berücksichtigung der Zufuhr von 1-2 mg β -Carotin als Farbstoff/Tag und unter der Annahme, dass Verbraucher eventuell nicht nur ein, sondern zwei Nahrungsergänzungsmittel pro Tag einnehmen, würden maximal 10 mg isoliertes β -Carotin pro Tag aus verschiedenen Quellen zusätzlich zur üblichen Ernährung aufgenommen werden.

Vorteile: keine erkennbar

Nachteile: Es ist nicht bekannt, ab welchen Mengen unterhalb 20 mg β -Carotin/Tag negative gesundheitliche Wirkungen auftreten können. Daher lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob eine Gesamtmenge an isoliertem β -Carotin von 10 mg/Tag hinreichend sicher ist.

5.4.1.2 Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von β -Carotin in angereicherten Lebensmitteln

- a) Beschränkung des β -Carotinzusatzes in angereicherten Lebensmitteln auf 2 mg pro 100 g oder 100 ml.

Vorteile: Die bisher praktizierte unkontrollierte Anreicherung von Lebensmitteln mit β -Carotin würde beschränkt werden. Dadurch würde das Risiko der Zufuhr hoher Mengen an β -Carotin sinken, was insbesondere für die Risikogruppe der Raucher von Vorteil wäre.

Nachteile: Bei Verbrauchern, die Nahrungsergänzungsmittel mit β -Carotin einnehmen, und bei Personen, die regelmäßig angereicherte Lebensmittel verzehren, besteht die Gefahr, dass hohe Mengen an β -Carotin aufgenommen werden: Allein durch das Trinken von 0,5 Liter eines angereicherten Erfrischungsgetränkes würden 10 mg β -Carotin aufgenommen werden. Ein Hinweis auf Produkten wäre notwendig bzw. eine umfangreiche Risikokommunikation, um Verbraucher auf die mit einer hohen Aufnahme von isoliertem β -Carotin verbundenen gesundheitlichen Risiken aufmerksam zu machen.

- b) Keine Anreicherung von Lebensmitteln mit β -Carotin

Vorteile: Durch die ausschließliche Verwendung von β -Carotin als Farbstoff und in Nahrungsergänzungsmitteln würde die Aufnahme dieses Stoffes so beschränkt werden, dass eine Gefährdung der Gesundheit nicht zu erwarten ist.

Nachteile: Nicht erkennbar.

Da die Aufnahme von isoliertem β -Carotin in Interventionsstudien bei starken Rauchern zu einer Erhöhung der Lungenkrebsrate geführt hat und in Deutschland mehr als 18% der erwachsenen Bevölkerung zur Risikogruppe der Raucher gezählt werden müssen, besteht insbesondere für diese Gruppe bei der Verwendung von β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln ein hohes Risiko für unerwünschte gesundheitliche Effekte. Es ist nicht abschließend geklärt, welche Wirkung isoliertes β -Carotin bei Nichtrauchern hat bzw. ab welcher Dosis eine negative Wirkung zu erwarten ist. Bis zum Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sollte nach Ansicht des BfR die Zufuhr an isoliertem β -Carotin nur sehr begrenzt erfolgen. Das bedeutet, dass die Verwendung von β -Carotin in Lebensmitteln zu technologischen Zwecken mit äußerster Vorsicht geschehen sollte. Weiterhin empfiehlt das BfR, die Höchstmenge für β -Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln an dem unteren Schätzwert für eine wünschenswerte Zufuhr zu orientieren, also auf 2 mg pro Tagesdosis zu beschränken (Option a). Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sollten nach Auffassung des BfR nicht mit β -Carotin angereichert werden (Option b).

5.5 Wissenslücken

- Es fehlen repräsentative Daten über die Aufnahme von β -Carotin aus Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.
- Es bestehen Wissenslücken bezüglich des Wirkmechanismus von isoliertem β -Carotin (und dessen Isomeren) und möglicher Interaktionen von Carotinoiden untereinander sowie mit anderen fettlöslichen Vitaminen, Nahrungsbestandteilen, Medikamenten oder Xenobiotika. Es erscheint geboten, solche Interaktionen zu untersuchen, um die Sicherheit des Verbrauchers beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln zu gewährleisten. Zur Aufklärung dessen sind auch weitere Studien an Frettchen mit unterschiedlichen β -Carotindosen notwendig.

5.6 Literatur

Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) A randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No. 8. Arch. Ophthalmol. 119: 1417-1436.

Anstey, A (2002) Systemic photoprotection with α -tocopherol (vitamin E) and β -carotene. Clin. Exp. Derm. 27: 170-176.

Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, Beck GJ, Greenberg ER (2003) Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 95: 717-722.

Bayer W, Schmidt K (1991) Vitamine in Prävention und Therapie. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart.

Biesalski HK, Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdörfer G, Kasper H, Sies H, Weisburger J (1997) Consensus statement: antioxidant vitamins in prevention. Clin. Nutr. 16: 151-155.

BLL (2001) Supplementierung mit Beta-Carotin in Deutschland. β -Carotin-Stellungnahme. (Juni 2001).

Castenmiller JJM, West CE (1998) Bioavailability and bioconversion of carotenoids. Annu. Rev. Nutr. 18: 19-38.

de Pee S, West CE, Permaesih D, Martuti S, Muhilal, Hautvast JG (1998) Orange fruit is more effective than are dark-green, leafy vegetables in increasing serum concentrations of retinol and beta-carotene in schoolchildren in Indonesia. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 1058-1067.

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.

Edwards AJ, Nguyen CH, You C-S, Swanson JE, Emenhiser C, Parker R (2002) α - and β -Carotene from a commercial carrot puree are more bioavailable to humans than from boiled-mashed carrots, as determined using an extrinsic isotope reference method. *J. Nutr.* 132: 159-167.

Elmadfa I, König J (Hrsg.) (2002) Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln. Wissenschaftliche Schriftenreihe der Ernährungsgesellschaften Deutschland, Österreich, Schweiz.

Erdman JW Jr (1999) Variable bioavailability of carotenoids from vegetables [editorial comment]. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 179-180.

FAO/WHO (1967) Requirements of vitamin A thiamine, riboflavin and niacin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group. FAO Nutrition Meetings Report Series 41. FAO. Rome, Italy.

Food Standard Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May, 2003. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.

Gaßmann B (1998) Beta-Carotin - Mythos und Dilemma der Nahrungsergänzung. *Ernährungs-Umschau* 45: 79.

Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, Stukel TA, Nierenberg DW, Stevens MM, Mandel JS, Haile RW (1996) Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. *J. Am. Med. Assoc.* 275: 699-703.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 23-33.

Heinonen OP, Albanes D (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. *N. Engl. J. Med.* 330: 1029-1035.

Hennekens CH, Buring JE, Manson J-AE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willet W, Peto R (1996) Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 334: 1145-1149.

Hermal (2001) Fachinformation Carotaben®. Stand: August 2001.

Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Institut für Therapieforchung (2002) http://www.ift.de/IFT_deut/Daten/praevalenz.htm. (Stand vom 27.11.2002).

IOM (2001) Institute of Medicine. Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press. Washington, DC.

Kritchevsky SB (1999) Beta-Carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease. *129*: 5-8.

Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP (2000) Vitamin E and beta carotene supplementation in high risk for stroke: a subgroup analysis of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Arch. Neurol.* 57: 1503-1509.

Liu C, Wang XD, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell RM (2000) Effects of physiological versus pharmacological beta-carotene supplementation on cell proliferation and histopathological changes in the lungs of cigarette smoke-exposed ferrets. *Carcinogenesis* 21: 2245-2253.

Malvy DJ, Favier A, Faure H, Preziosi P, Galan P, Arnaud J, Roussel AM, Briancon S, Hercberg S (2001) Effect of two years' supplementation with natural antioxidants on vitamin and trace element status biomarkers: preliminary data of the SU.VI.MAX study. *Cancer Detect Prev.* 5: 479-85.

Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, Brandt van den PA, Cerhan JR, Colditz G, Feskanich D, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Rohan TE, Virtamo J, Willett WC, Hunter DJ (2004) Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev.* 13: 40-48.

Mathews-Roth MM (1990) Plasma concentrations of carotenoids after large doses of beta-carotene. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 500-501.

Müller H (1996) Die tägliche Aufnahme von Carotinoiden (Carotine und Xanthophylle) aus Gesamtnahrungsprouben und die Carotinoidgehalte ausgewählter Gemüse- und Obstarten. *Z. Ernährungswiss.* 35: 45-50.

Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE (2003) Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12: 350-358.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S (1996) Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 88: 1550-1559.

Parker RS (1996) Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J.* 10: 542-551.

Parker RS, Swanson JE, You CS, Edwards AJ, Huang T (1999) Bioavailability of carotenoids in human subjects. *Proc. Nutr. Soc.* 58: 155-162.

Pelz R, Schmidt-Faber B, Hesecker H (1998) Die Carotinoidzufuhr in der Nationalen Verzehrsstudie. *Z. Ernährungswiss.* 37: 319-327.

Pryor WA, Stahl W, Rock CL (2000) Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr. Rev.* 58: 39-53.

Rapola JM, Virtamo J, Haukka JK, Heinonen OP, Albanes D, Taylor PR, Huttunen JK (1996) Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of angina pectoris. *J. Am. Med. Assoc.* 275: 693-698.

Russell RM (1998) Physiological and clinical significance of carotenoids. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 68: 349-353.

Russell RM (2004) The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies. *J. Nutr.* 134: 262S-268S.

SCF (2000a) Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of use of beta carotene from all dietary sources; Scientific Committee on Food, SCF/CS/ADD/COL/159 Final, 14 September 2000 (adopted by the SCF on 7 September 2000).

SCF (2000b) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene; Scientific Committee on Food, SCF/CS/NUT/UPPLEV/37. Final, 28 November 2000 (expressed on 19 October 2000).

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.

Slattery ML, Benson J, Curtin K, Ma KN, Schaeffer D, Potter JD (2000) Carotenoids and colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 575-582.

Solomons NW (2001) Vitamin A and carotinoids. In: Present Knowledge in Nutrition. 8th Edition. BA Bowman, RM. Russel (Eds.) ILSI.

Stahl W, Schwarz W, Sundquist AR, Sies H (1992) cis-trans isomers of lycopene and beta-carotene in human serum and tissues. *Arch Biochem Biophys.* 294:173-177.

Tennant DR, Gedrich K, Godfrey D, Davidson J (2004) European intakes of beta-carotene from its use as a food additive, fortificant and dietary supplement. *Br. Food J.* 106: 436-456.

Thurnham DI, Northrop-Clewes CA (1999) Optimal nutrition: vitamin A and the carotenoids. *Proc. Nutr. Soc.* 58: 449-457.

van het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JGAJ (2000) Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J. Nutr.* 130: 503-506.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ (2003) Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 361: 2017-2023.

Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M (1999) Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 60-66.

Watzl B, Bub A (2001) Carotinoide. *Ernährungs-Umschau* 48: 71-74.

Wolf G (2001) The enzymatic cleavage of β -carotene: end of a controversy. *Nutr. Rev.* 59: 116-118.

Wolf G (2002) The effect of beta-carotene on lung and skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 23: 1263-1265.

Woutersen RA, Wolterbeek AP, Appel MJ, van den Berg H, Goldbohm RA, Feron VJ (1999) Safety evaluation of synthetic beta-carotene. *Crit. Rev. Toxicol.* 29: 515-542.

Zureik M, Galan P, Bertrais S, Mennen L, Czernichow S, Blacher J, Ducimetiere P, Hercberg S (2004) Effects of long-term daily low-dose supplementation with antioxidant vitamins and minerals on structure and function of large arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 8: 1485-1491.

6 Risikobewertung von Vitamin D

6.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungsstatus an Vitamin D weisen darauf hin, dass das Risiko eines klinischen Mangels oder Speicherentleerung für bestimmte Altersgruppen, vor allem Schwangere, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder sowie ältere Menschen besteht, insbesondere wenn sie nur selten dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Eine weitere Risikogruppe sind farbige Immigranten (Versorgungskategorie 1). Nach Einschätzung des BfR besteht für Vitamin D bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln ein hohes Risiko in bezug auf die Lebensmittelsicherheit (entsprechend Tabelle 2).

Es wird empfohlen, für Säuglinge und Kleinkinder bis zum vollendeten 2. Lebensjahr unter Beibehaltung der medikamentösen Rachitisprophylaxe keine Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D zuzulassen.

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes empfehlen wir die Festlegung der zulässigen Tageshöchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln für Kinder bis 10 Jahre, Jugendliche und Erwachsene (bis unter 65 Jahre) auf 5 µg sowie für ältere Personen (65 Jahre und älter) auf 10 µg und für angereicherte Lebensmittel wird ggf. eine begrenzte Erweiterung des Angebots, z.B. in Speiseölen mit einer Höchstmenge von 20 µg/L unter Berücksichtigung der nationalen Verzehrsgewohnheiten und Veränderungen des Ernährungsverhaltens empfohlen.

Zufuhrempfehlung	5 µg/Tag (10 µg/Tag Erwachsene > 65 Jahre)	
Zufuhr [µg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	4,02	3,12
P 2,5	1,17	1,0
P 97,5	16,8	11,9
Tolerable Upper Intake Level	50 µg/Tag (Jugendliche, Erwachsene) 25 µg/Tag (Kinder 2-10 Jahre)	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	5 µg/Tagesdosis (Kinder < 10 Jahre, Jugendliche, Erwachsene < 65 Jahre) 10 µg/Tagesdosis (Erwachsene > 65 Jahre)	
angereicherten Lebensmitteln	begrenzte Erweiterung des Angebotes (z.B. Speiseöle: 20 µg/L)	

6.2 Nährstoffbeschreibung

6.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Vitamin D ist der Oberbegriff für eine Reihe biologisch aktiver *Calciferole*. Man unterscheidet zwischen dem synthetischen *Ergocalciferol (Vitamin D₂)* (CAS-Nr. 50-14-6) und dem in tierischen Lebensmitteln vorkommenden *Cholecalciferol (Vitamin D₃)* (CAS-Nr. 67-97-0). Vitamin-D-Mengen werden im allgemeinen in Gewichtseinheiten angegeben. Eine Internationale Einheit (I.E.) Vitamin D entspricht 0,025 µg Vitamin D bzw. 1 µg Vitamin D entspricht 40 I.E..

Lebensmitteln darf Vitamin D nur in Form von Ergocalciferol (Vitamin D₂) Cholecalciferol (Vitamin D₃) und Cholecalciferol-Cholesterin (Vitamin-D₃-Cholesterin) zugesetzt werden (Zusatzstoff-Verkehrsverordnung, ZVerkV, Anl. 2, Liste 11), wobei in Deutschland durch die Gleichstellung mit den Zusatzstoffen eine ausdrückliche Zulassung erforderlich ist. In der Richtlinie 2001/15/EG der EU über Stoffe, die für Lebensmittel, die für besondere Ernährungszwecke bestimmt sind, und der Richtlinie 2002/46/EG für Nahrungsergänzungsmittel

sind von den genannten Verbindungen nur Cholecalciferol und Ergocalciferol aufgeführt. Ebenso sind letztere aufgenommen in den "Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln" vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig). Nach der neuen EG-Konsummilch-VO 2597/97 kann einem Mitgliedstaat erlaubt werden, dass Konsummilch u.a. mit aus Milch stammenden Vitaminen angereichert wird.

Vitamin D ist in Lebensmitteln relativ stabil. Verluste durch Lagerung und Zubereitung entstehen kaum, es ist bis zu 180°C hitzestabil. Allerdings können bei angereicherter Milch durch Lichtexposition bis zu 40% des zugegebenen Vitamin D verloren gehen (Faulkner et al., 2000; Renken und Warthesen, 1993).

6.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Vitamin D ist kein Vitamin im eigentlichen Sinne, da die alimentäre Zufuhr nur von essentieller Bedeutung bei unzureichender endogener Synthese in der Haut unter Einwirkung von Sonnenlicht ist. Der eigentlich biologische Wirkstoff, das Calcitriol (1,25 Dihydroxy-Cholecalciferol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (CAS-Nr. 32222-06-3), kann als Hormon betrachtet werden.

Vitamin D wird im Dünndarm über passive Diffusion über Chylomikronen des Lymphsystems resorbiert. Gallensäure und Nahrungsfette fördern die Resorption. Ergosterol aus pflanzlichem Sterin aus der Nahrung wird erst durch ultraviolette B (UV-B)-Bestrahlung in der Haut in Vitamin D_2 überführt (Bässler et al., 2002). Das aus der Nahrung aufgenommene Vitamin D_3 wird ebenso wie das endogene Vitamin D_3 aus der Haut im Blut über ein spezifisches Vitamin D bindendes Protein (DBP) zur Leber transportiert, wo es durch mitochondriale CYP27-Hydroxylasen in 25-OH-Cholecalciferol (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$) umgewandelt wird (Jones et al., 1998; Okuda, 1994). Das $25(\text{OH})\text{D}_3$ wird ebenfalls an DBP gebunden zu den Nieren transportiert. Im proximalen Tubulusbereich erfolgt die Umwandlung von Calcidiol in die beiden biologisch aktiven Metaboliten $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ (Calcitriol) und $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Diese beiden Vitamin-D-Hormone werden normalerweise nur in den Nieren gebildet, aber während der Schwangerschaft kann auch die Plazenta signifikante Mengen an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an das Blut abgeben (Care, 1997). Die Konzentration des zirkulierenden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird durch den Plasmagehalt an Parathormon (PTH) und den Vitamin-D-Status engmaschig kontrolliert. Dabei führt eine Erniedrigung des Calciumspiegels zur Parathormonausschüttung sowie vermehrten Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Erhöhte Konzentrationen an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hemmen die Aktivität der renalen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -Hydroxylase (negativer feedback) (Jones et al., 1998). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist diese Regulation noch nicht so ausgeprägt, wodurch sie empfindlicher reagieren als Erwachsene (Stahl und Clairmont, 1997).

Die Ausscheidung von Vitamin D und seinen Metaboliten erfolgt über die Galle und nur in geringem Umfang über die Niere. Die Eliminationshalbwertszeit von Vitamin D_3 beträgt bei einer Konzentration von 9×10^{-8} mol/L 4,5 Tage, die von $25(\text{OH})\text{D}_3$ bei gleicher Konzentration 31 Tage und die von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei 10^{-10} mol/L 1-5 Stunden (Bässler et al., 2002). Nicht umgewandeltes Vitamin D_3 wird im Fettgewebe gespeichert und hat eine lange biologische Halbwertszeit (Horst und Reinhardt, 1997; Norman, 2001). Mit Hilfe eines Compartmentmodells wurde berechnet, dass während der Wintermonate täglich etwa 85 μg gespeichertes Cholecalciferol in $25(\text{OH})\text{D}_3$ umgewandelt werden. Um die vom Sommer ausgehenden Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}$ (~ 70 nmol/L) während der Winterperiode aufrecht erhalten zu können, müssen täglich mindestens 12,5 μg Cholecalciferol zusätzlich zu dem Beitrag aus Nahrung und Fettgewebsspeicher zugeführt werden (Heaney et al., 2003a).

Funktionen: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wirken im Zellgewebe bzw. Zielzelle über Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) im Kern teilweise synergistisch mit Vitamin A und anderen Hormonen bei der Regulation der Genexpression von spezifischen Proteinen sowie der

Zellproliferation und -reifung (Brown et al., 1999; Jones et al., 1998). Die Aufklärung des molekularen Wirkungsmechanismus hat zum besseren Verständnis der Funktionen im Organismus beigetragen, die nicht nur mit der Calcium- und Phosphathomöostase zusammenhängen, wie z.B. die Erhöhung der Calciumabsorption durch Induktion des calciumbindenden Proteins in der Dünndarmmucosa, sondern auch mit anderen Wirkungen, z.B. auf die Differenzierung und Reifung von Zellen des Immunsystems, des Knochenmarks, von Chondrozyten bei der Kallusbildung nach Frakturen, Epidermis und auf die Proteinsynthese im Muskel, was letztlich zu einer Verbesserung der Muskelkraft führt (Bässler et al., 2002; Bischoff-Ferrari et al., 2003; Carlberg, 1995; DeLuca und Zierold, 1998; Jones et al., 1998; Kato, 2000; Norman, 2001; SCOGS, 1978; Stahl und Clairmont, 1997).

Bedarf: Wegen der Biosynthese und der relativ großen, zur 2- bis 4monatigen Versorgung ausreichenden Speicherkapazität lassen sich beim Menschen keine exakten Angaben zum Bedarf machen. In unseren Breitengraden (zwischen 37°N und 60°N) kann ein gesunder Erwachsener seinen Bedarf decken, wenn er genügend Zeit (10-15 Minuten/Tag) im Sonnenlicht verbracht und eine ausreichende Hautfläche (30%) einer optimalen UV-B- Bestrahlung (Luftverschmutzung, Wintermonate!) ausgesetzt hat. Eine Zunahme der Hautpigmentierung, Alterungsprozess und Anwendung von Sonnencreme vermindern die Bildung von Cholecalciferol in der Haut (Fuller und Casparian, 2001; Holick, 1985; 1995; Lips, 2001; MacLaughlin und Need et al., 1993). Nur bei Säuglingen, Abwesenheit von Sonnenlicht und bei älteren Menschen spielt die Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung eine wichtige Rolle. Die DGE empfiehlt für Säuglinge und ältere Erwachsene (65 Jahre und älter) vorsorglich Tagesmengen von 10 µg sowie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschließlich Schwangere und Stillende von 5 µg (D-A-CH, 2000). Die Bevölkerungsreferenzwerte (Population Reference Intakes) für Europa sind wie folgt: Säuglinge 6-11 Monate 10-25 µg; Kleinkinder 1-3 Jahre 10 µg; Kinder 4-10 Jahre 0-10 µg; 11-17 Jahre 0-15 µg; Erwachsene 18-64 Jahre 0-10 µg; Erwachsene 65 und älter 10 µg; Schwangerschaft 10 µg und Stillzeit 10 µg (SCF, 1993).

Erstmals werden für ältere Menschen deutlich höhere Empfehlungen ausgesprochen, während nach Auffassung der DGE keine Notwendigkeit besteht, die Vitamin-D-Zufuhr während Schwangerschaft und Stillzeit über die altersentsprechende Empfehlung hinaus zu erhöhen (D-A-CH, 2000). Neuere Untersuchungen geben Anlass, die bisherigen Empfehlungen für Schwangere und Stillende zu überdenken, da nicht nur bei ethnischen nichteuropäischen Minderheiten ausreichende Serumkonzentration an zirkulierendem 25 (OH)D erst bei täglichen Dosen von 25 µg und höher erreicht werden konnten (Datta et al., 2002; Hollis und Wagner, 2004; Mallet et al., 1986).

6.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Endogenes Vitamin D₃ (Cholecalciferol) wird aus 7-Dehydrocholesterin gebildet (Bässler et al., 2002; Holick, 1995). 7-Dehydrocholesterin ist ein Vorläufer in der Cholesterinbiosynthese.

Lebensmittel: In der Nahrung kommt Vitamin D₃ vorzugsweise in tierischen Lebensmitteln wie speziell in Fettsfischen (1-27 µg/100 g), Lebertran (300 µg/100 g), Leber, Eier, Butter, Käse und Milch (1-2 µg/100 g) vor. Fortifizierte Lebensmittel wie z.B. Margarine und Mischfetterzeugnisse enthalten bis zu 2,5 µg/100 g sowie Milcherzeugnisse bis zu insgesamt 12,5 µg/kg berechnet als Calciferol. Pflanzliche Lebensmittel enthalten bis auf wenige Ausnahmen so gut wie kein vorgeformtes Vitamin D₂, jedoch dessen Provitamin (Ergosterol) (Bässler et al., 2002; Gaßmann, 1998). Außerdem ist über Ausnahmegenehmigungen nach § 37 LMBG der Zusatz von 20 µg Vitamin D/L für das Herstellen und Inverkehrbringen von mit Vitamin A und D angereichertem Speiseöl als vitaminisiertes Lebensmittel erlaubt.

Säuglingsanfangsnahrungen und bilanzierte Diäten enthalten mindestens 1 µg bzw. 0,5 µg Vitamin D/100 kcal. Vitamin D kommt auch in Nahrungsergänzungsmitteln vor (max. 5 µg pro empfohlene Tagesverzehrsmenge). Muttermilch enthält wenig Vitamin D (0,1 bis 1,2 µg/L).

Arzneimittel: Als Arzneimittel werden Darreichungsformen mit Tagesdosen von 10-12,5 µg (400-500 I.E.) zur Vorbeugung gegen Rachitis bzw. mit Tagesdosen von 20-125 µg (800-5000 I.E.) zur Behandlung von Rachitis und Osteomalazie verwendet. Eine maximale Tagesdosis über 25 µg (>1000 I.E.) ist verschreibungspflichtig, während Präparate mit einer maximalen Tagesdosis über 10-25 µg (>400-1000 I.E.) apothekenpflichtig sind. Nur Präparate mit einer maximalen Tagesdosis bis 10 µg (400 I.E.) einschließlich sind freiverkäuflich (BfArM, 2001). Ein gemeinsames Panel des WHO Collaborating Center for Public Health Aspects of Rheumatic Diseases (Liège, Belgien) und des WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention (Genf, Schweiz) hat sich ausdrücklich dafür ausgesprochen, dass die Behandlung und Prävention der Osteoporose mit Dosen von 800 I.E. (20 µg) Vitamin D pro Tag unter ärztlicher Kontrolle erfolgen sollte, um die optimale Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. Die Experten betrachten deshalb derartige Vitamin-D-Präparate als Arzneimittel i.S. der Richtlinie 2001/83/EG (Boonen et al., 2004).

Versorgungszustand: Die Nahrungsaufnahme an Vitamin D korreliert nur schwach mit den 25(OH)D-Konzentrationen im Serum. Bessere Vorhersagen lassen sich anhand der UV-B-Bestrahlung und der Aufenthaltsdauer im Freien geben. Dabei reicht bereits eine relativ geringe Sonnenexposition von 3 mal 15 Minuten pro Woche, um die benötigte Vitamin-D-Menge bereitzustellen (Booth et al., 1997; Holick, 1995; Vieth, 1990). Weitere Faktoren, die den Vitamin-D-Status beim Menschen beeinflussen sind auch der Hauttyp oder Polymorphismen in Vitamin-D-Rezeptoren (Ames et al., 1999; Berger et al., 2003; Brown et al., 1999; Clemens et al., 1982; Eisman, 1998; Ferrari et al., 1995).

Zufuhr: Gemäß der Neuauswertung der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) beträgt die durchschnittliche Vitamin-D-Zufuhr in der Bundesrepublik Deutschland bei Frauen und Männern 4,1 bzw. 4,5 µg/Tag. Im Vergleich ist diese bei Kindern (4 bis unter 10 Jahre) etwa um die Hälfte niedriger: 1,8 bzw. 2,0 µg/Tag. Bei Personen mit verminderter Synthesefähigkeit liegt die tägliche Aufnahme bei 5,1 µg (51-65 Jahre) bzw. 4,2 µg (>65 Jahre). Die Altersgruppen der männlichen Personen bis unter 25 Jahre und bei allen Altersgruppen der Frauen ist die mittlere tägliche Zufuhr von Vitamin D mehr oder minder deutlich niedriger als die empfohlene Zufuhr der DGE (DGE, 1996). Bei der bisherigen Auswertung wurden für Frauen (n=1134) und Männer (n=854) als Median (2,5-97,5er Perzentile) 3,12 (1,00-11,9) bzw. 4,02 (1,17-16,8) µg Vitamin D/Tag ermittelt (Heseker et al., 1992). Bei einer bundesweiten Erhebung zur Ernährungssituation älterer Menschen (65 Jahre) wurde die empfohlene Zufuhr von 10 µg am Tag von ca. 60% der Männer und 70% der Frauen nicht einmal zur Hälfte erreicht (DGE, 2000). Diese Zufuhrmengen berücksichtigen nicht die endogene Synthese nach UV-B-Bestrahlung der Haut, die in Abhängigkeit von der Jahreszeit in einem beachtlichen Umfang zur Bedarfsdeckung beitragen kann. Nur bei Personen, die an das Haus gebunden sind und keine entsprechende UV-B-Exposition aufweisen, können sich Versorgungsengpässe ergeben. Dies war lediglich bei 2% der älteren Befragten zutreffend (DGE, 2000). Eine unzureichende Vitamin-D-Zufuhr besteht bei Säuglingen und Kleinkindern, die im Rahmen der Rachitisprophylaxe durch Vitamin-D-Supplemente korrigiert werden muss (Hövels et al., 1984; Kruse, 2000). Säuglinge nehmen über Supplemente (10 µg/Tag), Muttermilch (gering), Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung (bei 400 ml zwischen 4 und 8 µg/Tag) und gegebenenfalls Beikost insgesamt mindestens ca. 5 µg und maximal bis 20 µg/Tag auf.

Biomarker: Im Rahmen der NVS/VERA-Studie wurde die Vitamin-D-Versorgung einer repräsentativen Stichprobe (n=574) der über 18-jährigen Bundesbürger anhand der Plasmakonzentrationen an 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D₃) gemessen und bewertet. Dieser Biomarker ist überwiegend endogenen Ursprungs und damit ein Indiz für die durchschnittliche Dauer der UV-B-Bestrahlung der Haut. Als Normalwerte gelten Plasmakonzentrationen

von 25 bis 130 nmol/L. Messwerte unter 10 nmol/L liegen eindeutig zu niedrig. Der Median (2,5-97,5 Perzentile) für beide Geschlechter lag bei 146 (10-571) nmol 25(OH) D_3 /L (Heseker et al. 1991; 1992). Dabei gibt es regionale Unterschiede. Die Vitaminversorgung der Bevölkerung ist im Süden signifikant besser als in den anderen Regionen. Im Norden der Bundesrepublik ist die Prävalenz niedriger Messwerte der Vitamin-D-Versorgung am höchsten. Es bestehen sehr ausgeprägte jahreszeitliche Schwankungen der 25(OH) D_3 -Konzentrationen im Plasma. Im Winter und besonders im Frühjahr, wird eine eindeutig ungünstigere Vitamin-D-Versorgung beobachtet. Im Frühjahr werden bei über 10% der Männer und Frauen niedrige Messwerte (<10 nmol/L) beobachtet, während die Vitamin-D-Versorgung im Sommer und besonders im Herbst kein Problem darstellt. Insgesamt wurde bei 5% der bundesdeutschen Bevölkerung anhand dieses Parameters ein unzureichender Vitamin-D-Versorgungsstatus festgestellt. Plasmakonzentrationen von starken Rauchern (>30 Zigaretten/Tag) sind gegenüber Nichtrauchern bei Männern und Frauen um 45% niedriger. Frauen, die angaben, täglich ein Vitaminpräparat einzunehmen, weisen signifikant höhere Messwerte auf (Heseker et al., 1991; 1992).

Der SCF hat als Grenzwert für einen subklinischen Vitamin-D-Mangel ein Grenzwert < 27,5 nmol/L angegeben (SCF, 2002). Dieser Wert sollte eingehalten werden, um Rachitis und Osteomalazie vorzubeugen (FNB, 1997). Es gibt nur wenige Informationen über den notwendigen 25(OH) D_3 -Spiegel, um einen normalen Calciumstoffwechsel und maximale Knochenmasse (peak bone mass) bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen aufrechtzuerhalten. Aufgrund der inversen Beziehung zwischen 25(OH) D_3 -Konzentrationen und der Konzentration an Parathormon (PTH) werden jedoch von einigen Autoren Serumkonzentrationen von < 40-50 nmol/L als unzureichend eingestuft, insbesondere bei älteren Menschen mit Knochenmasseverlusten, und andere erachten Messwerte über 75-100 nmol/L als wünschenswert für eine optimale Vitamin-D-Versorgung und ausgeglichene Calciumhomöostase, bei denen das PTH auf ein Minimum im Verhältnis zum 25 (OH) D_3 -Spiegel unterdrückt ist (Chapuy et al., 1997; Gennari, 2001; Haden et al., 1999; Harkness und Cromer, 2004; Heaney, 2003; Heaney et al., 2003b; Lips, 2004; McKenna und Freaney, 1998; Szulc et al., 2003; Vieth, 1999; Vieth et al., 2001). In einer neueren Untersuchung aus den USA konnte aufgrund der Festlegung eines höheren Grenzwertes (< 37,5 nmol 25(OH) D_3 /L) eine höhere Prävalenz subklinischer Vitamin-D-Mangelzustände in der allgemeinen Bevölkerung von 34% festgestellt werden (MacFarlane et al., 2004). Insofern ist möglicherweise auch in Deutschland in der allgemeinen Bevölkerung mit einer höheren Prävalenz von marginalen Vitamin-D-Mangelzuständen zu rechnen.

6.3 Risikocharakterisierung

6.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Das Gefährdungspotential der Hypervitaminose D bzw. Vitamin-D-Toxizität liegt in der Hypercalcämie als unmittelbare Folge der Vitamin-D-abhängigen erhöhten intestinalen Calciumabsorption und der verstärkten Knochenresorption (Barger-Lux et al., 1995). Jedoch wurden bei Patienten mit Vitamin-D-Intoxikation auch erhöhte 25(OH) D_3 -Konzentrationen (>130 nmol/L), Hypercalciurie und normale Calciumwerte im Serum bei unterdrückten PTH-Status gefunden, so dass die erhöhte Calciumausscheidung im Urin ein früheres Zeichen als die Hypercalcämie sein kann, welches möglicherweise mit einem erhöhten Risiko der Nierensteinbildung verbunden ist (Adams und Lee, 1997).

Ein **NOAEL** (No adverse effect level) von 45 μ g/Tag wurde auf der Basis von Wachstumsretardierung bei Säuglingen sowie nachgewiesener Hypercalcämie und auch anhand der 25(OH) D_3 -Konzentrationen im Serum vom Food and Nutrition Board (FNB) ermittelt. Basierend auf früheren Studien wurde bei 35 hospitalisierten Säuglingen unter Zufuhr von 45 bis 112 μ g Vitamin D/Tag eine Wachstumsretardierung beobachtet (FNB, 1997; Jeans und Stearns, 1938). In einer vergleichbaren Untersuchung konnte jedoch kein nachteiliger Effekt

auf das Wachstum von 13 Säuglingen, die 35 bis 54 µg Vitamin D/Tag erhielten, gezeigt werden (Fomon et al., 1966). Eine Abnahme der Hypercalcämie wurde ab 1960 in Großbritannien bei Säuglingen beobachtet, nachdem die Vitamin-D-Zufuhr von >100 µg/Tag auf 18 bis 34 µg/Tag gesenkt worden war (BPA, 1956; 1964). Neuere Untersuchungen zeigten, dass die oberen Referenzwerte der 25(OH)D-Konzentration im Serum (130-150 nmol/L) von einigen Säuglingen bei Zufuhrmengen von rund 10 µg Vitamin D₃/Tag bereits überschritten wurden und Hypercalcämien auftraten (Hesse et al., 1990; 1993). Bei zusätzlichen Zufuhrmengen von 25 µg Vitamin D₂/Tag lag die durchschnittliche 25(OH)D-Konzentration bei gestillten Säuglingen nahe den oberen Referenzwerten (130-150 nmol/L), insbesondere wenn sie auch Sonnenschein ausgesetzt waren (Ala-Houhala, 1985). Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) betont in diesem Zusammenhang, dass keine systematischen Studien herangezogen werden können, um einen NOAEL bei Säuglingen festzulegen, die mehr als 10 µg Vitamin D₃ zusätzlich zur Aufnahme von Vitamin D aus der Brustmilch erhalten hatten (SCF, 2002).

Bei gesunden 21-60-jährigen Erwachsenen (n=30) wurde nach 3monatiger täglicher Supplementierung von 10, 20, 30, 60 und 95 µg Vitamin D ein LOAEL (Lowest observed adverse effect level) bei einer Dosis von 95 µg (3800 I.E.) ermittelt, bei der es zur Hypercalcämie (>2,75 mmol/L oder 11 mg/dl) kam.

Als **NOAEL** konnte eine Dosis von 60 µg (2400 I.E.) bestimmt werden, bei der schon ein Anstieg des Calciumspiegels im Serum feststellbar war, der allerdings noch im Normbereich lag (FNB, 1997; Narang et al., 1984). Neue Untersuchungen an 23-56-jährigen Erwachsenen (n=63) zeigten jedoch, dass eine Supplementierung von Vitamin D₃ in einer Dosis von 100 µg/Tag über 6 Monate zu einem Plateau der durchschnittlichen 25(OH)D-Konzentration von 96 nmol/L führte und die durchschnittliche Calciumkonzentration (<2,45 mmol/L) im Serum noch konstant blieb, so dass auch diese Menge als unbedenklich betrachtet wird (Vieth, 1999; 2001). In Untersuchungen an älteren 60-65-jährigen Probanden wurde allerdings eine niedrigere Dosis von 50 µg Vitamin D/Tag ermittelt, nach der bei 2 von 63 Probanden nach 6 Monaten eine Hypercalcämie (Serum Calcium >2,75 mmol/L) auftrat (Johnson et al., 1980). Dawson-Hughes und Mitarbeiter (1997) supplementierten 70-jährige Probanden mit 17,5 µg/Tag über 3 Jahre lang, wodurch 25(OH)D-Konzentrationen von 112 nmol/L erreicht wurden. Insofern wird von anderen Autoren bezweifelt, dass eine Dosis von 100 µg/Tag auch langfristig als sicher betrachtet werden kann (Muskiet et al., 2001).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) betrachtet anhand der gleichen Daten für Erwachsene eine Dosis von 100 µg Vitamin D/Tag und einen Serumspiegel von 200 nmol 25(OH)D/L als NOAEL (SCF, 2002).

6.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

6.3.2.1 Mangel

Ein Vitamin-D-Mangel beim Menschen tritt meistens erst auf, wenn im intermediären Stoffwechsel unzureichende Mengen an Vitamin D bzw. dessen aktiven Metaboliten gebildet werden und wenn gleichzeitig eine unzureichende alimentäre Aufnahme erfolgt. Ursachen für erniedrigte Vitamin-D-Metabolitenspiegel (<25 nmol 25(OH)D/L) als Ausdruck eines Vitamin-D-Mangels sind demzufolge:

- Ungenügende alimentäre Vitamin-D₃-Zufuhr (Vegetarier) (Lamberg-Allardt et al., 1993; Outila et al., 2000);
- Ungenügende UV-B-Exposition (Wintermonate, Menschen, die längere Zeit bettlägerig sind oder sich wenig im Freien aufhalten bzw. einen Mangel an Sonnenlicht haben o-

der intensiv Sonnenschutzmittel verwenden) (Fuller und Casparian, 2001; Glerup et al., 2000; Gloth et al., 1995; Thomas et al., 1998);

- Malabsorption und Maldigestion, z.B. durch chronische Darmerkrankungen (Lark et al., 2001; Lo et al., 1985; Mawer, 1997);
- Intermediäre Hydroxylierungsdefekte
 - verminderte 25-Hydroxylaseaktivität bei Leberzirrhose (Masuda et al., 1989; Shiomi et al., 1999)
 - beschleunigter Umsatz an 25-OH-D₃ durch Arzneimittelinteraktionen, z.B. Antiepileptica und Barbiturate (Bässler et al., 2002; Bouillon et al., 1975)
 - verminderte 1-Hydroxylaseaktivität und Vitamin-D-Resistenz bei Niereninsuffizienz (Dusso, 2003)
 - Postmenopausale Osteoporose (30% weniger 1,25(OH)₂D₃ im Vergleich zu Kontrollen).

Vitamin-D-Mangel führt zu einer unausgeglichene Calciumbilanz. Die ersten Anzeichen eines Vitamin-D-Mangels sind niedrige Calcium- und Phosphatkonzentrationen, erhöhte alkalische Phosphataseaktivität im Serum und sekundärer Hyperparathyreoidismus. Später zeigen sich eine unzureichende Mineralisierung des Skeletts (Rachitis bei Kindern vor Schließung der Epiphysen oder Osteomalazie bei Erwachsenen), Knochenschmerzen, schwere Knochenverformungen und Änderungen im Muskelstoffwechsel und den Atemfunktionen sowie verminderte Immunfunktion (Bernecker, 2004; Deluca und Cantorna, 2001; Horst und Reinhardt, 1997; Norman, 2001; Wharton und Bishop, 2003).

Die Inzidenz der Vitamin-D-Mangel-Rachitis wird in Deutschland bei Kindern auf mindestens 400 Fälle pro Jahr geschätzt und ist damit gar nicht so selten. Sie tritt vermehrt bei farbigen Immigrantenkinder aus Entwicklungsländern auf, die keine Vitamin-D-Prophylaxe erhalten haben (Fitzpatrick et al., 2000; Hövels et al., 1983; Kruse, 2000; Mughal et al., 1999). Besonders gefährdet sind auch Kinder, die von ihren Eltern makrobiotisch ernährt werden (Dagnelie et al., 1990; Hautvast, 1990). Frauenmilch hat nur einen geringen Vitamin-D-Gehalt (0,63 µg/L oder weniger), der keinesfalls bei ausschließlich gestillten Säuglingen bedarfsdeckend ist (American Academy of Pediatrics, 2003). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist in Deutschland die regelmäßige Vitamin-D-Rachitisprophylaxe erforderlich. Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde empfiehlt unabhängig von der Vitamin-D-Produktion durch UV-B-Licht in der Haut und der Vitamin-D-Zufuhr durch Frauenmilch bzw. Säuglingsmilchnahrungen (Basisvitaminierung) zur medikamentösen Rachitisprophylaxe bei gestillten und nicht gestillten Säuglingen die tägliche Gabe einer Vitamin-D-Tablette von 10-12,5 µg (400-500 I.E.) ab dem Ende der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Lebensjahres. Die Prophylaxe kann im 2. Lebensjahr in den Wintermonaten fortgeführt werden (D-A-CH, 2000; Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie, 1982; Hövels et al., 1984; Kruse, 2000).

Die American Academy of Pediatrics (2003) empfiehlt in ihren Leitlinien zur Prävention der Rachitis und Vitamin-D-Mangel eine zusätzliche tägliche Supplementierung von 5 µg Vitamin D auch bei Kindern und Jugendlichen, die nicht mindestens 500 ml mit Vitamin D angereicherte Milch pro Tag trinken oder täglich ein Multivitaminpräparat einnehmen, das mindestens 5 µg Vitamin D enthält.

Unter Osteomalazie versteht man eine Mineralisationsstörung der Knochen im Erwachsenenalter, bei der es – meist infolge einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung und/oder chronischem Calciummangel – zu einer Knochenerweichung mit entsprechenden Skelettver-

änderungen kommt. Im Unterschied zur Osteoporose liegt nur eine Abnahme des Mineralgehaltes der im Rahmen des Umbauprozesses neu gebildeten Knochenmatrix vor, nicht der gesamten Knochenmatrix (Demiaux et al., 1992; Parfitt et al., 2004). Die Prävalenz der Osteomalazie nimmt wie auch die der Osteoporose mit steigendem Lebensalter zu. Bei über 90-jährigen Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur wurde in 29% der Fälle eine Osteomalazie und in 71% der Fälle eine Osteoporose diagnostiziert (Hordon und Peacock, 1990). Serumspiegel des 25 (OH) D sind in der Regel deutlich erniedrigt. Laborchemisch findet sich meist eine Hypocalcämie und Hypophosphatämie, sowie eine Erhöhung des PTH und der alkalischen Phosphatase. Knochenumbaumarker wie Osteocalcin sind generell erhöht und reflektieren die gesteigerte Osteoidsynthese und Turnover (Bernecker, 2004; Demiaux et al., 1992). Klinisch manifeste Osteomalazien wurden in Deutschland und anderen europäischen Ländern auch zunehmend bei farbigen Immigranten und vor allem bei jüngeren türkischen Frauen gefunden, die mehrere Schwangerschaften ausgetragen hatten (Datta et al., 2002; Grover und Morley, 2001; Offermann, 1978).

Die Osteoporose ist nicht mit Vitamin-D-Mangel gleichzusetzen. Sie wird zwar ebenfalls durch Störungen des Calciumhaushalts und des Knochenstoffwechsels verursacht und hängt deswegen auch vom Vitamin-D-Status ab, sie ist aber multifaktoriell bedingt und in ihrer primären Form durch veränderte Vitamin-D-Rezeptoren genetisch determiniert (Gaßmann, 1998; Heaney, 2003; Riggs et al., 1995). Durch die zunehmende Lebenserwartung erhöht sich auch die Inzidenz der Osteoporose. Man schätzt, dass in Deutschland etwa 4-6 Millionen Menschen betroffen sind. Dabei ereignen sich etwa 87000 Schenkelhalsfrakturen pro Jahr. Bei der Prävalenz von Wirbelsäulendeformitäten und Inzidenzraten von Schenkelhalsfrakturen von 50- bis 79-jährigen Männern und Frauen als Folge der Osteoporose gibt es in Europa ein Nord-Süd-Gefälle. Die mittlere Prävalenz liegt in dieser Altersgruppe bei 12%. Die höchsten Raten finden sich in Skandinavien und die niedrigsten im Mittelmeerraum (Wiesner, 1998). In einer prospektiven Studie wurden die Ernährungsgewohnheiten von 72.337 postmenopausalen Frauen über 18 Jahre hinweg ausgewertet. Frauen, die täglich mindestens 12,5 µg Vitamin D aufnahmen, hatten ein um 37 Prozent geringeres Risiko einer Hüftfraktur als Frauen, die täglich weniger als 3,5 µg Vitamin D aufnahmen (Feskanich et al., 2003). Bei älteren Menschen werden während der Wintermonate häufig erniedrigte Vitamin-D-Hormonspiegel gemessen (Gloth et al., 1995; Lips, 2001; McKenna, 1992; van der Wielen et al., 1995; Webb et al., 1990). Ein Vitamin-D-Mangel führt auch zu einer verringerten Muskelkraft und einer beeinträchtigten Steuerung der Muskeltätigkeit. Dadurch kommt es dann zu einer erhöhten Sturzneigung älterer Menschen mit Gefahr von Oberschenkelhalsbrüchen (Allain und Dhesi, 2003; Bischoff-Ferrari et al., 2003). Zur tertiären Prävention der Osteoporose sind insbesondere bei Heimbewohnern Vitamin-D- und Calciumgaben nützlich (Chapuy et al., 1994; Großklaus, 1994; Lips, 2001; O'Brien, 1998; Reid, 1996). Zur Erzielung einer ausreichenden Calciumhomöostase und Erhaltung normaler Parathormonspiegel sind zur Verbesserung der Vitamin-D-Versorgung älterer Menschen insbesondere in den Wintermonaten höhere Vitamin-D-Zufuhren über Supplemente oder angereicherte Lebensmittel erforderlich (Chapuy et al., 2002; McKenna und Freaney, 1998; Meier et al., 2004; Nieves, 2003; Sahota, 2000; Simon et al., 2002; Trivedi et al., 2003).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Vitamin D weisen darauf hin, dass das Risiko eines klinisch manifesten Mangels oder Speicherentleerung für bestimmte Altersgruppen, vor allem Schwangere, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder sowie ältere Menschen besteht, insbesondere wenn sie nur selten dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Eine weitere Risikogruppe sind farbige Immigranten (Versorgungskategorie 1).

6.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

6.3.3.1 Überversorgung

Exzessive Mengen an Vitamin D können normalerweise nicht über die üblichen Nahrungsquellen aufgenommen werden, so dass Berichte über Vitamin-D-Intoxikationen selten sind. Auch ist eine Hypervitaminose durch langandauernde UV-B-Bestrahlung nicht möglich, weil das Provitamin in der Haut weiter zu den inaktiven Isomeren Lumisterol und Tachysterol umgesetzt wird und das Vitamin D₃ selbst zu 5,6-trans-Cholecalciferol und inaktiven Suprasterolen photodegradiert wird. Außerdem wird die 1,25(OH)₂D₃-Bildung kontrolliert (Holick, 1995). Es besteht jedoch die Möglichkeit zur Hypervitaminose bei Individuen, die exzessive Mengen an Vitamin-D-haltigen Supplementen aufnehmen (Adams und Lee, 1997; Kato, 2000; SCOGS, 1978). Berichte über Vergiftungen liegen auch vor aus den USA nach unkontrollierter Fortifizierung von Trinkmilch (Giunta, 1998; Jacobus et al., 1992).

Eine Hypervitaminose ist generell charakterisiert durch einen Anstieg der 25-(OH)-Vitamin-D-Konzentrationen im Plasma auf Werte von 400 bis 1250 nmol/L (160-500 ng/ml), wobei jedoch auch geringere Anstiege mit einer toxischen Wirkung verbunden waren (FNB, 1997; Food Standards Agency, 2001). Im Anfangsstadium verläuft die Intoxikation häufig symptomfrei. Zu den **Symptomen** einer Vitamin-D-Intoxikation gehören in Abhängigkeit von der Dosis und Behandlungsdauer als Folge der schweren und andauernden Hypercalcämie und Hypercalciurie akut Herzrhythmusstörungen, Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen sowie Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen. Frühe renale Symptome einer Hypercalcämie sind Polyurie und Polydipsie aufgrund verminderter Konzentrierungsfähigkeit der Nieren. Bei längerdauernder Hypercalcämie werden metastatische Calcifizierungen hauptsächlich in der Niere (mit Nierensteinen) bis hin zum Nierenversagen beobachtet, aber auch in anderen Organen, besonders in Blutgefäßen, Herz, Lunge, Pankreas, Haut, Knochen und Zähnen kommt es zu Calcifizierungen (Davies und Adams, 1978; Giunta, 1998; Seelig, 1969). Die Vergiftungserscheinungen sind schwerwiegender, wenn Calcitriol direkt als Arzneimittel verabreicht wird, da dann die physiologischen Kontrollmechanismen umgangen werden. In Einzelfällen sind bei Überdosierungen von Vitamin-D-haltigen Arzneimitteln tödliche Verläufe beschrieben worden (BfArM, 2001; BGA, 1988; Chesney, 1989; Norman, 2001).

Bislang wurde angenommen, dass keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ bestehen, obgleich die letztere Form zu einer effektiveren Erhöhung der 25-(OH)-Vitamin-D-Konzentrationen im Plasma führte. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Toxizität beider Vitamine. Eine Erklärung für die niedrigere Toxizität von Vitamin D₂ ist, dass das Vitamin-D-bindende Protein eine schwächere Affinität zu Vitamin-D₂-Metaboliten als für 25-(OH) Vitamin D₃ und 1,25-(OH)₂-D₃ besitzt. Dadurch kommt es nach hohen Dosen von Vitamin D₂ zu einem geringeren Anstieg von 25-(OH) Vitamin D₂ im Plasma und einer geringeren Bildung von biologisch aktivem 1,25-(OH)₂-D₂ (SCGS, 1978; Vieth et al., 2001).

Bei der **Mehrzahl der Erwachsenen** kommt es zu Vergiftungssymptomen erst bei täglichen Dosen von mehr als 50000 I.E. = 1,25 mg Vitamin D₃ pro Tag. Allerdings wurden auch schon Anzeichen von Vitamin-D-Vergiftung nach längerer Verabreichung von 250-1250 µg Vitamin D₃ µg pro Tag festgestellt, während bei kurzfristiger Verabreichung (7 Wochen) von 250 µg pro Tag bei gesunden Erwachsenen keine feststellbaren Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum und Urin auftraten und die 25(OH)D-Konzentrationen nicht höher lagen als nach einer täglichen Ganzkörper-UV-B-Bestrahlung. Es gibt allerdings Personen mit krankhafter Überempfindlichkeit; diese reagieren bereits auf 250 µg mit Anzeichen einer Intoxikation (Häufigkeit 1:50000) (CSHP, 1995; Gaßmann, 1998; Schwartzman und Franck, 1987; Strubelt, 1992).

6.3.3.2 Mögliche Risikogruppen

Schwangere Frauen sollten Tagesdosen über 12,5 µg (500 I.E.)/Tag nur nach strenger Indikationsstellung einnehmen. Überdosierungen von Vitamin D in der Schwangerschaft müssen verhindert werden, da eine langandauernde Hypercalcämie zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose und Retinopathie des Kindes führen kann (BfArM, 2001). Jedoch besteht eine Unsicherheit, ab welcher Dosis die in Tierversuchen und bei schwangeren Frauen beobachtete teratogene Wirkung von Vitamin D auf den Fetus eintritt (Ariyuki, 1987; Food Standards Agency, 2001; Friedman und Roberts, 1966; Hollis und Wagner, 2004; Horii et al., 1992; NAS, 1990; Norman et al., 2002; SCOGS, 1978; Toda et al., 1985; Zane, 1976).

Bei **Säuglingen und Kleinkindern** kam es in den 50er und 60er Jahren durch die damals noch gebräuchliche Vitamin-D-Stoßprophylaxe häufiger zu einer chronischen Vitamin-D-Vergiftung nach Dosen von mehr als 8000 I.E. = 200 µg Vitamin D₃ pro Tag. Ein kleinerer Prozentsatz der Säuglinge entwickelte schon bei mäßiger Dosierung von Vitamin D (zwischen 1000 und 2000 I.E. bzw. 25 und 50 µg) Hypercalcämien mit Nephrocalcinose (Hesse und Jahreis, 1990; Markestad et al., 1987; Strubelt, 1992). Die heute verwendeten Dosen von 10-12 µg (400-500 I.E.) Vitamin D/Tag zur medikamentösen Rachitisprophylaxe sind mit großer Sicherheit unschädlich. Nur eine verschwindend kleine Gruppe von Säuglingen, bei denen eine seltene angeborene Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels vorzuliegen scheint (infantile Hypercalcämie bzw. Williams-Beuren-Syndrom), könnte durch Vitamin-D-Gaben im empfohlenen Bereich gefährdet sein (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie, 1982).

6.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin D

Das FNB hat basierend auf dem **NOAEL** von 45 µg/Tag und einem Unsicherheitsfaktor von 1,8 für das **Säuglingsalter** (0-1 Jahr) einen **Tolerable Upper Intake Level (UL)** von **25 µg (1000 I.E.) Vitamin D/Tag** festgesetzt, d.h. die tägliche Gesamtzufuhr, die wahrscheinlich keine gesundheitsbeeinträchtigende Wirkungen mit sich bringt (FNB, 1997).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) hat ebenfalls einen UL von 25 µg Vitamin D/Tag für Säuglinge von 0-24 Monate festgelegt (SCF, 2002). Im Säuglingsalter dürfen Dosierungen von mehr als 25 µg Vitamin D pro Tag nicht ohne gezielte Indikation und regelmäßige Kontrolle der Calciumkonzentration im Plasma und der Calciumausscheidung im Urin gegeben werden (D-A-CH, 2000).

Nach Auffassung des französischen AFSSA Expert Committee on Human Nutrition scheint im Säuglingsalter ein Tolerable Upper Intake Level von 50 µg/Tag noch akzeptabel zu sein. In Frankreich wurden bei verschreibungspflichtigen täglichen Dosen von 25-50 µg (1000-2000 I.E.) Vitamin D zur Rachitisprophylaxe von Säuglingen keine Nebenwirkungen beobachtet, obwohl sich basierend auf einem LOAEL von 100 µg/Tag für Kinder unter 2 Jahre allerdings nur ein UL von 10 µg/Tag ergeben würde (AFFSA, 2002; CSHP, 1995).

Für **Kinder** (1-18 Jahre), **Erwachsene** (>18 Jahre) sowie für **Schwangere und Stillende** (14-50 Jahre) beträgt nach dem FNB der **UL** jeweils **50 µg (2000 I.E.) Vitamin D/Tag** (FNB, 1997). Der Nordic Council of Ministers (Food) hat für Vitamin D ebenfalls einen Upper safe intake level von 50 µg/Tag vorgeschlagen (Nordic Council, 2001).

Auch nach den D-A-CH-Referenzwerten kann eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr bis zu 50 µg für Erwachsene als unbedenklich angesehen werden. Bei einer dauernden Aufnahme von 95 µg/Tag sind Fälle von Hypercalcämie (>11 mg/dl = 2,75 mmol/L) beobachtet worden (D-A-CH, 2000).

Der SCF hat im Gegensatz zum FNB aus Vorsicht für **Kinder** im Alter von 2-10 Jahre unter Berücksichtigung des geringeren Körpergewichts einen **UL von 25 µg (1000 I.E.) Vitamin D/Tag** festgelegt. Für **Jugendliche** von 11-17 Jahre und **Erwachsene** einschließlich **Schwangere und Stillende** wurde vom SCF ein **UL von 50 µg Vitamin D/Tag** abgeleitet. Nach Auffassung dieses Ausschusses sollten höhere Dosen für ältere Erwachsene, um zum Zwecke der bestmöglichen Knochenmineralisation optimale Serumkonzentrationen an 25(OH)D zu erreichen, unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden (SCF, 2002).

Das französische AFSSA Expert Committee on Human Nutrition hat allerdings für Erwachsene einen UL von 25 µg Vitamin D/Tag vorgeschlagen (AFSSA, 2002).

Die Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat in ihrem Berichtsentwurf festgestellt, dass für Vitamin D ein "Safe Upper Level (SUL)" für eine längerfristige Aufnahme der gesamten Bevölkerung anhand der verfügbaren Daten aus Untersuchungen an Menschen und Tieren nicht festgelegt werden kann. Allerdings betrachten die EVM Experten als so genannten Guidance Level eine Aufnahmemenge von 25 µg/Tag möglicherweise für erforderlich, um einem Mangel in einigen Gruppen vorzubeugen. Höhere Dosen, wie z.B. 45 µg/Tag würden zwar auch ohne Nebenwirkungen gut toleriert werden, sollten jedoch nach ihrer Auffassung nur kurzfristig unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden, um einen Vitamin-D-Mangel zu beheben. Aufgrund der Schwierigkeiten, die Gesamtexposition von Vitamin D zu erfassen, war es allerdings nicht möglich, einen Guidancewert für die Gesamtaufnahme zu erstellen (Food Standards Agency, 2003).

Es ist kritisch zu bemerken, dass sich durch die parallele Bewertung und Erarbeitung von Obergrenzen für die sichere Gesamtaufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen in Form von Safe Upper Levels oder Tolerable Intake Levels sowie den sog. Guidance Levels voraussehbar Konflikte ergeben, wenn unterschiedliche ULs abgeleitet werden (BfR, 2002). Darüber hinaus wurden unterschiedliche kritische Endpunkte (Biomarker) bei der Festlegung des NOAEL bzw. LOAEL zugrunde gelegt (s. Kapitel 6.3.1). Bei den Untersuchungen von Narang et al. (1984) zu Dosis-Wirkungsbeziehungen mit zusätzlichen Vitamin-D-Supplementen fehlen Daten über den Vitamin-D-Status vor der Behandlung, die verabreichte Vitamin-D-Verbindung und die Sonnenexposition. Die von ihnen gefundene moderate Hypercalcämie (>2,75 mmol/L) bei einer zusätzlichen Aufnahme von 95 µg/Tag konnte durch die Untersuchungen von Vieth et al. (2001) nicht bestätigt werden. Heaney et al. (2003a) betrachten sogar Vitamin-D-Zufuhren von bis zu 250 µg/Tag über 5 Monate als sicher.

In vielen Studien zur Ermittlung der Vitamin-D-Toxizität anhand erhöhter 25(OH)D-Konzentrationen im Serum wurden die Supplemente nicht länger als 4 Wochen verabreicht. Da die Halbwertszeit von 25(OH)D jedoch 1 bis 2 Monate beträgt, ist infolge der kurzen Beobachtungszeit nicht mit einem steady state zu rechnen (Muskiat et al., 2001; Vieth, 1999). Das BfR betrachtet trotz dieser gemachten Einschränkungen einen UL von 25 µg/Tag für Kinder im Alter von 2-10 Jahre und einen UL von 50 µg/Tag für Jugendliche und Erwachsene als eine sichere Gesamttageszufuhr für Vitamin D.

Da für Vitamin D insgesamt der Abstand zwischen der Zufuhrempfehlung und dem Tolerable Upper Intake Level (UL) sehr gering ist (AFSSA, 2002; Nordic Council, 2001; CSHP, 1995), sollte nach Auffassung des BfR für die Ableitungen von Höchstmengen für Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes der niedrigste UL von 25 µg/Tag von Kindern zugrundegelegt werden, da diese Altersgruppe in der Regel schon wie Erwachsene das gleiche Lebensmittelangebot hat.

6.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln

Wir haben bisher die Auffassung vertreten, dass Nahrungsergänzungsmittel aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes nicht mehr als das Einfache der von der DGE empfohlenen täglichen Zufuhr für Vitamin D enthalten sollten und einen Höchstwert von 5 µg vorgeschlagen (BgVV, 1998). Eine definierte Höchstmenge für Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln lässt sich nunmehr aufgrund der quantitativen Risikoabschätzung für Säuglinge, Kinder und Erwachsene anhand der vorgeschlagenen Formel ableiten (s. Kapitel 3.3.2). Allerdings existieren abgeleitete Obergrenzen verschiedener Qualität für die sichere Gesamtaufnahme ("Upper Safe Level" bzw. "Tolerable Upper Intake Level" oder "Guidance Level"), so dass hier eine gewisse Unsicherheit besteht (AFFSA, 2002; CSHP, 1995; FNB, 1997; Food Standards Agency, 2003; Nordic Council, 2001; SCF, 2002). Unter Berücksichtigung der bisherigen Praxis werden insgesamt 5 verschiedene Optionen vorgeschlagen.

6.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Keine Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D unter Beibehaltung der medikamentösen Rachitisprophylaxe für Säuglinge und Kleinkinder bis ins 2. Lebensjahr

Da bei **Säuglingen und Kleinkindern** bereits im Rahmen der medikamentösen Vitamin-D-Rachitisprophylaxe eine Dosis von 10-12,5 µg (400-500 I.E.) als tolerierbare Aufnahmemenge (TL) festgelegt wurde, sind für diese Altersgruppen keine Nahrungsergänzungsmittel notwendig (Hesse et al., 1994; Hövels et al. 1983; 1984; Kruse, 2000; Manz, 1994).

Vorteile: Seit 1939 hat sich in Deutschland die einfach zu handhabende medikamentöse Rachitisprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern bewährt. Auch in den meisten europäischen Ländern gibt es vergleichbare Regelungen.

Nachteile: keine

- b) Beibehaltung der bestehenden Praxis ab 4. Lebensjahr, d.h. "Einfach-Regel", so dass die einfache empfohlene Tagesdosis (5 µg) bei Nahrungsergänzungsmitteln nicht überschritten werden sollte (BgVV, 1998).

Vorteile: Für diesen Bereich sind keinerlei Nebenwirkungen berichtet worden. Die Obergrenze orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf.

Nachteile: Die vorgeschlagene Höchstmenge beruht nicht auf einer wissenschaftlich basierten Risikoabschätzung.

- c) Festlegung der Höchstmenge für Nahrungsergänzungsmittel (TL_{NEM}) auf 17 µg basierend auf dem UL des SCF für Jugendliche und Erwachsene

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Vitamin D mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die vorgeschlagene Berechnung anhand des UL des SCF (2002) bzw. FNB (1997) vorgenommen, so ergibt sich folgender Wert für Jugendliche und Erwachsene (bzw. nach Auffassung des FNB auch für Kinder ab 3 Jahre):

$$\frac{50 \mu\text{g} * [\text{UL}] - 16,8 \mu\text{g} ** [\text{DINF}]}{2 [\text{MEF}]} = 16,6 \mu\text{g} [\text{TL}_{\text{NEM}}]$$

* SCF, 2002

**97,5 Perzentile (Heseker et al., 1992)

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Bei dieser Berechnung wurde die zur Verfügung stehende Restmenge den Nahrungsergänzungsmitteln zugeteilt (s. Kapitel 3.3.2). Der Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) wurde auf 2 gesetzt, da die alimentäre Exposition über Produktkategorien in Deutschland derzeit beschränkt ist. Wie Daten aus Ländern mit einem höheren Anteil an Supplementanwendern belegen, besteht durchaus die realistische Annahme, den MEF auf 4 zu setzen, falls auch in Deutschland in Zukunft mehr Vitamin-D-haltige Produkte auf dem Markt angeboten werden (AFFSA, 2002; Nowson und Margerison, 2002; Tangpricha et al., 2003).

Vorteile: Die abgeleitete Höchstmenge gilt für den Zusatz eines Vitamins in Nahrungsergänzungsmitteln (Einzelprodukten). Sie berücksichtigt durch den Multiexpositions-faktor auch andere Expositionsquellen.

Nachteile: Bei Festlegung einer tolerierbaren Aufnahmemenge von mehr als 12,5 µg müssten bei Nahrungsergänzungsmitteln analog dem Verkehr mit Arzneimitteln bestimmte Warnhinweise insbesondere für Schwangere vorgeschrieben werden (BfArM, 2001). Außerdem würden bei einer zulässigen Höchstmenge von 16 µg alle Bevölkerungsgruppen eine zusätzliche Vitamin-D-Menge aufnehmen, die über dem Bedarf liegt. Unter Berücksichtigung der abgeleiteten Höchstmenge, da folglich über Nahrungsergänzungsmittel bis zu 17 µg in der zulässigen Tagesdosis aufgenommen werden, was zu einer Gesamt-Vitamin-D-Aufnahme (normale Nahrung + angereicherte Lebensmittel) von durchschnittlich 21,0 bzw. bis zu 33,8 µg pro Tag in der 97,5. Perzentile führt, würde zwar noch ein ausreichender Sicherheitsabstand für Jugendliche und Erwachsene, nicht aber für Kinder bis zu 10 Jahren (UL = 25 µg/Tag) bestehen. Ein entsprechender Warnhinweis für Kinder wäre deshalb unbedingt erforderlich.

- d) Festlegung der Höchstmenge für Nahrungsergänzungsmittel (TL_{NEM}) auf 8,0 µg basierend auf dem UL des SCF für Kinder ab 3-10 Jahre

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Vitamin D mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die vorgeschlagene Berechnung anhand des für Kinder abgeleiteten UL des SCF (2002) vorgenommen, so ergibt sich folgender Wert:

$$\frac{25 \mu\text{g} * [\text{UL}] - 9,13 \mu\text{g} ** [\text{DINF}]}{2 [\text{MEF}]} = 7,94 \mu\text{g} [\text{TL}_{\text{NEM}}]$$

* SCF, 2002

**97,5 Perzentile (Adolf et al., 1995)

Legende

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Bei dieser Berechnung wurde die zur Verfügung stehende Restmenge den Nahrungsergänzungsmitteln zugeteilt (s. Kapitel 3.3.2). Der Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) wurde auf 2 gesetzt, da die alimentäre Exposition über Produktkategorien in Deutschland derzeit beschränkt ist. Die höchste 97,5. Perzentile der Aufnahme dieser Altersgruppe beträgt 9,13 µg Vitamin D (Adolf et al., 1995).

Vorteile: Die vorgeschlagene Höchstmenge berücksichtigt die besondere Empfindlichkeit von Kindern bis 10 Jahre. Irgendwelche Warnhinweise sind nicht erforderlich.

Nachteile: Für Kinder und Erwachsene sind unterschiedliche Einzelprodukte und Gebrauchsanweisungen erforderlich. Da die Restmenge den Nahrungsergänzungsmitteln zugeteilt wurde, besteht kaum die Möglichkeit, die Anreicherung auf herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs auszuweiten.

- e) Festlegung der zulässigen Höchstmenge für Nahrungsergänzungsmittel (TL_{NEM}) auf einheitlich 5 µg für Kinder bis 10 Jahre, Jugendliche und Erwachsene bzw. auf 10 µg für ältere Erwachsene (65 Jahre und älter)

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte die tolerierbare Tageshöchstmenge (TL_{NEM}) in einem Einzelprodukt für Kinder, Jugendliche und Erwachsene auf einheitlich 5 µg festgelegt werden. Da bei älteren Erwachsenen (> 65 Jahre) eine höhere zulässige Tageshöchstmenge akzeptiert werden kann, sollte der Einfachheit halber bei der Kennzeichnung darauf hingewiesen werden, dass bis zu 2 Einzelprodukte pro Tag verzehrt werden können.

Vorteile: Diese beiden altersabhängigen Höchstwerte erlauben einen größeren Sicherheitsspielraum. Kinder und Schwangere sind nicht einem höheren Risiko ausgesetzt. Ältere Menschen können durch einen Hinweis auf der Verpackung ihren erhöhten Bedarf decken.

Der vorgeschlagene einheitliche Höchstwert für Kinder (3-10 Jahre), Jugendliche und Erwachsene berücksichtigt einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu dem vom SCF für Kinder abgeleiteten UL von 25 µg/Tag. Eine einheitliche Dosis von 5 µg in einem Einzelprodukt kann auch nicht zu Verwechslungen führen. Es besteht selbst für den Fall, dass unkontrolliert zwei verschiedene Vitamin-D-haltige Nahrungsergänzungsmittel mit dieser Höchstmenge aufgenommen werden, ein ausreichender Sicherheitsabstand für Kinder und Schwangere. Warnhinweise sind demzufolge bei der Festlegung von altersabhängigen Höchstwerten, insbesondere für Schwangere nicht erforderlich.

derlich. Diese Vitamin-D-Menge wird auch von der American Academy of Pediatrics (2003) in ihren neuen Leitlinien für Kinder und Jugendliche empfohlen.

Nachteile: keine

6.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin D in angereicherten Lebensmitteln

Bisher ist in Deutschland in Bezug auf die Anreicherung von Lebensmitteln sehr restriktiv verfahren. Nur Butterersatz, Mischfetterzeugnissen (insgesamt 25 µg Vitamin D/kg), Speiseölen (20 µg Vitamin D/L), Milcherzeugnissen (bis zu insgesamt 12,5 µg/kg berechnet als Calciferol), bestimmten diätetischen Lebensmitteln sowie Nahrungsergänzungsmitteln darf Vitamin D unter Einhaltung von Höchstmengen zugesetzt werden. Diesen Lebensmitteln gemeinsam ist ein Verzehr in vorhersehbarer oder empfohlener Menge. Auch andere europäische Länder beschränken den Zusatz von Vitamin D auf Öle und Margarine, fettreduzierte Milch, Kindermilch, Getreideflocken und Mehl (Österreich, Finnland, Griechenland, Island, Niederlande, Norwegen, Schweden, Großbritannien) oder erlauben ihn nicht in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs (Dänemark, Italien, Luxemburg, Spanien) außer zur Wiederherstellung des ursprünglichen Gehaltes (Frankreich), in der Regel unter Einhaltung vorgeschriebener Obergrenzen (SCOOP, 1997). Nach der EG-Konsummilch-VO 2597/97 kann ein Mitgliedstaat erlauben, dass Konsummilch u.a. mit aus Milch stammenden Vitaminen angereichert wird, wobei allerdings bislang keine Höchstmengen festgelegt wurden. Der natürliche Vitamin-D-Gehalt von Konsummilch (mind. 3,5% Fett) liegt bei rund 0,1 µg/L. Das BgVV hatte eine Anreicherung von Milch mit Vitaminen bislang nicht befürwortet.

Eine Harmonisierung der lebensmittelrechtlichen Vorschriften ist für die Erfordernisse des gemeinsamen Marktes erforderlich. Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe sollen auch gemäß den Kriterien des Vorschlags für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) in Verbindung mit Artikel 16 dieser Verordnung von der Kommission mit Unterstützung des Standing Committee on the Food Chain and Animal Health (SCFA) erstellt werden. Schwierigkeiten bestehen, die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den einzelnen Mitgliedstaaten, insbesondere auch im Hinblick auf geographische und ethnische Unterschiede in Europa zu berücksichtigen.

6.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis, d.h. eine weitere Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs sollte wegen des geringen Sicherheitsabstandes zwischen der Zufuhrempfehlung und dem Tolerable Upper Intake Level (UL) von 50 bzw. 25 µg Vitamin D/Tag nicht erlaubt werden (AFSSA, 2002; CSHP, 1995; FNB, 1997; Nordic Council, 2001; SCF, 2002).

Vorteile: Die Beschränkung der Anreicherung auf einige wenige Lebensmittel gibt einerseits höchstmöglichen Schutz vor einer potentiellen Überdosierung und trägt andererseits wesentlich zur Rachitisprophylaxe bei (Bässler et al., 2002).

Nachteile: Mögliche Handelshemmnisse können durch unterschiedlich festgelegte Höchstmengen bei der Anreicherung von Margarine- und Mischfetterzeugnissen bestehen. Änderungen der Ernährungsgewohnheiten werden nicht berücksichtigt (z.B. Rückgang des Verzehrs von Streichfetten zugunsten des Verzehrs von Speiseölen). Bedürfnisse von "low consumers" und/oder anderen Risikogruppen (z.B. Senioren, Heiminsassen) werden nicht ausreichend berücksichtigt.

- b) Erweiterung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen unter Festlegung von Höchstmengen

Eine Höchstmenge von 20 µg Vitamin D/L wurde bereits für die Vitaminierung von Speiseölen im Rahmen von Ausnahmegenehmigungen nach § 37 LMBG festgelegt. Diese berücksichtigt, dass sich die Ernährungsgewohnheiten in Deutschland geändert haben, da viele Verbraucher statt Butter oder Margarine zunehmend pflanzliche Speiseöle verwenden.

Bei einer Ausweitung des Angebotes auf andere Lebensmittel und Lebensmittelkategorien müsste die zur Verfügung stehende Restmenge neu aufgeteilt werden.

Vorteile: Eine begrenzte Erweiterung des Angebots von fortifizierten Lebensmitteln unter Berücksichtigung der nationalen Verzehrsgewohnheiten und Veränderung des Ernährungsverhaltens ist denkbar.

Nachteile: Risiko für eine potentielle Überdosierung steigt insbesondere bei Personen, die viele Nahrungsergänzungsmittel einschließlich Lebertran verwenden und einen hohen Verzehr an fettreichen Fischen, Eiern und/oder fortifizierten Lebensmitteln haben.

Für Vitamin D besteht nach Einschätzung des BfR bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln ein hohes gesundheitliches Risiko für unerwünschte Effekte.

Für Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahre besteht eine medikamentöse Rachitisprophylaxe, so dass für diese Altersgruppe keine Nahrungsergänzungsmittel erforderlich sind (Option a).

Bei Abwägung aller Vor- und Nachteile der oben genannten Optionen empfehlen wir die Festlegung der zulässigen Tageshöchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln für Kinder bis 10 Jahre, Jugendliche und Erwachsene (bis unter 65 Jahre) auf 5 µg sowie für ältere Personen (65 Jahre und älter) auf 10 µg (Option e) und für angereicherte Lebensmittel wird ggf. eine begrenzte Erweiterung des Angebots, z.B. in Speiseölen mit einer Höchstmenge von 20 µg/L unter Berücksichtigung der nationalen Verzehrsgewohnheiten und Veränderungen des Ernährungsverhaltens empfohlen (Option a) in Kombination mit Option b).

6.5 Wissenslücken

- Es fehlen vergleichende epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz von Vitamin-D-Mangelzuständen in Europa unter Festlegung von einheitlichen Schwellenwerten bzw. Grenzwerten von 25 (OH)D-Konzentrationen im Serum bzw. Plasma zur Beurteilung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung bzw. einzelner Risikogruppen.
- Es fehlen aussagekräftige Studien über Dosis-Wirkungsbeziehungen bei einer zusätzlichen Aufnahme von Vitamin D unter Berücksichtigung aller Expositionsquellen (Nahrung, UV-B-Licht), insbesondere auch im Hinblick auf geographische und ethnische Unterschiede in Europa.
- Es fehlen aktuelle Daten bei Erwachsenen und Kindern über die Aufnahme von Vitamin D unter Berücksichtigung aller Expositionsquellen (Nahrung + Nahrungsergänzungsmittel + angereicherte Lebensmittel + UV-B-Licht).
- Die Entwicklung von Methoden, um die Speicher an Vitamin D im Körper zu bewerten, ist notwendig, um den Bedarf an Vitamin D in Abwesenheit von Sonnenlicht, vor allem in den Wintermonaten in allen Altersgruppen besser beurteilen zu können.

- Ermittlung von Risikogruppen als Folge einer möglichen Erweiterung der Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs.

6.6 Literatur

Adams JS, Lee G (1997) Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Am. Intern Med.* 127: 203-206.

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 92-94.

AFSSA (2002) Expert Committee on Human Nutrition: Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. Case no. 2000-SA-0239, 8 November 2001, Transcribed version - 15 January 2002.

Ala-Houhala M (1985) 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with and without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 4: 220-226.

Allain TJ, Dhesi J (2003) Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 49: 273-278.

American Academy of Pediatrics (2003) Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 111: 908-910.

Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC, Abrams SA (1999) Vitamin D receptor gene Fok1 polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J. Bone Miner. Res.* 14: 740-746.

Ariyuki F (1987) Growth retardation induced in rat fetuses by maternal fasting and massive doses of ergocalciferol. *J. Nutr.* 117: 342-348.

Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Bierman J, Holick MF, Chen TC (1996) Relative molar potency of 25-hydroxyvitamin D indicates a major role in calcium absorption. *J. Bone Miner. Res.* 11: S423.

Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena.

Berger CE, Marteau R, Pabinger C, Kroner A, Ogris E, Engel A (2003) Decreased cutaneous vitamin D-synthesis in heavily melanized individuals: a rare cause for pathologic fractures of the hip. *Wien. Klin. Wochenschr.* 115: 186-190.

Bernecker PM (2004) Osteomalazie und Rachitis. *Wien. Med. Wochenschr.* 154: 102-106.

BfArM (2001) Musterfachinformation: Cholecalciferol / Ergocalciferol, Nr. Fi280009.doc, Stand: 09.04.2001.

BfR (2002) Vitamine und Mineralstoffe - Berichtsentwurf der Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs (EVM). Stellungnahme des BfR vom 13.11.2002. http://www.bfr.bund.de/cms/detail.php?template=internet_de_index_js.

BGA (1988) Monographie: Cole-/Ergocalciferol. *Bundesanzeiger* Nr. 147: S. 3555-3556.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. http://www.bfr.bund.de/cms/detail.php?template=internet_de_index_js.

Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Dick W, Theiler R, Stähelin HB (2003) Wirkung von Vitamin D auf die Muskelatur im Rahmen der Osteoporose. *Z. Rheumatol.* 62: 518-521.

- Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, Lehtonen-Veromaa M, Lips P, Johnell O, Reginster JY (2004) The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos. Int.* 15: 511-519.
- Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA (1997) Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J. Nutr.* 127: 587-592.
- Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P (1975) The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 1130-1135.
- BPA (British Paediatric Association) (1956) Hypercalcaemia in infants and vitamin D. *Br. Med. J.* 2: 149.
- BPA (British Paediatric Association) (1964) Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. *Br. Med. J.* 1: 1659-1661.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E (1999) Vitamin D. *Am. J. Physiol.* 277: F157-F175.
- Care AD (1997) Chapter 28: Vitamin D in pregnancy, the fetoplacental unit, and lactation. In: *Vitamin D*. Feldman, Glorieux, Pike (Eds.) Academic Press, p. 437-446.
- Carlberg C (1995) Mechanisms of nuclear signalling by vitamin D₃. Interplay with retinoid and thyroid hormone signalling. *Eur. J. Biochem.* 231: 517-527.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br. Med. J.* 308: 1081-1082.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002) Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos. Int.* 13: 257-264.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ (1997) Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos. Int.* 7: 439-443.
- Chesney RW (1989) Vitamin D: can an upper limit be defined? *J. Nutr.* 119: 1825-1828.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF (1982) Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* i: 74-76.
- CSHP - Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (1995) Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux. ISBN 2-11-089437-7.
- D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., Umschau Braus, Frankfurt/Main, S. 79-85.
- Dagnelie PC, Vergote FJVRA, van Staveren WA, van den Berg H, Dingjan PG, Hautvast JGAJ (1990) High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 202-208.
- Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, Richards B (2002) Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population - an international study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109: 905-908.
- Davies M, Adams PH (1978) The continuing risk of vitamin-D intoxication. *Lancet* II: 621-623.

- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dalla, GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 337: 670-676.
- Deluca HF, Cantorna MT (2001) Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 15: 2579-2585.
- DeLuca HF, Zierold C (1998) Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr. Rev.* 56: S4-S10.
- Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD (1992) Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: correlations with biochemical and histomorphometric findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 1146-1151.
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie (1982) Rachitisprophylaxe. Ratschläge für Ärzte, Krankenschwestern und Hebammen. *Sozialpädiatrie* 4: 517.
- DGE (Hrsg.) (1996) Ernährungsbericht 1996. Druckerei Henrich GmbH, Frankfurt/Main, S. 37-53.
- DGE (Hrsg.) (2000) Ernährungsbericht 2000. Druckerei Henrich GmbH, Frankfurt/Main, S. 147-178.
- Dusso AS (2003) Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure. *Kidney Int.* 85: S6-S9.
- Eisman JA (1998) Vitamin D polymorphisms and calcium homeostasis: a new concept of normal gene variants and physiologic variation. *Nutr. Rev.* 56: S22-S29.
- Faulkner H, Hussein A, Foran M, Szijarto L (2000) A survey of vitamin A and D contents of fortified fluid milk in Ontario. *J. Dairy Sci.* 83: 1210-1216.
- Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour J-P (1995) Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet* 345: 423-424.
- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA (2003) Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 504-511.
- Fitzpatrick S, Sheard NF, Clark NG, Ritter ML (2000) Vitamin D-deficient rickets: a multifactorial disease. *Nutr. Rev.* 58: 218-222.
- FNB (1997) Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington, DC, p. 278-287.
- Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN (1966) Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. *J. Nutr.* 88: 345-350.
- Food Standards Agency (2001) Expert Group on Vitamins and Minerals. Covering note for EVM/00/11.Revised/P - Review of Vitamin D, London. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-00-11r.pdf>.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
- Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG (1972) Rickets and osteomalacia in the Glasgow Pakistani community, 1961-71. *Br. Med. J.* 2: 677-680.
- Friedman WF, Roberts WC (1966) Vitamin D and the supravalvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation* 34: 77-86.
- Fuller KE, Casparian JM (2001) Vitamin D: Balancing cutaneous and systemic considerations. *South Med. J.* 94: 58-64.

- Gaßmann B (1998) Vitamin D. Definition, Ernährungsphysiologie, Stoffwechsel, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 45: 137-140.
- Gennari C (2001) Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Pub. Health Nutr.* 4: 547-559.
- Giunta JL (1998) Dental changes in hypervitaminosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 85: 410-413.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen EF (2000) Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J. Intern. Med.* 247: 260-268.
- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD (1995) Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 274: 1683-1686.
- Großklaus R (1994) Calcium und Vitamin D3 - Ernährungsmöglichkeiten. In: Osteoporose - Prävention in Gegenwart und Zukunft. R Großklaus, B Stück, A Somogyi, B von Stackelberg, E Pott (Hrsg.) bga-Schriften 2/94, MMV Medizin Verlag, München, S. 45-58.
- Grover SR, Morley R (2001) Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *MJA* 175: 251-252.
- Haden ST, Fuleihan GE, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS (1999) Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif. Tissue Int.* 64: 275-279.
- Harkness L, Cromer B (2004) Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos. Int.* Jun 2 [Epub ahead of print]
- Hautvast JGAJ (1990) High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 202-208.
- Heaney RP (2003) Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 912-919.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003a) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 204-210.
- Heaney RP, Dowell S, Hale CA, Bendich A (2003b) Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 22: 142-146.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 186-187.
- Heseker H, Kohlmeier M, Schneider R, Speitling A, Kübler W (1991) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 38: 227-23.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, H-J Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 35-42.

- Hesse V, Jahreis G (1990) Vitamin-D-bedingte Gewebscalcinosen und arteriosklerotische Veränderungen. Teil II: Aktuelle Erkenntnisse und Schlussfolgerungen für die Vitamin-D-Prophylaxe im Säuglings- und Kleinstkindesalter. *Paediatr. Grenzgeb.* 29: 213-219.
- Hesse V, Kapuhs AE, Badecke E, Vogel H (1993) German rickets group. Low doses of vitamin D3 are to require for rickets prophylaxis. *Pediatr. Res.* 33: S81.
- Hesse V, Kapuhs AE, Badecke E, Vogel H, Deschner F, Pieplow A, Deichl A, Kändler H, Hoffmann I, Otto FMG, Schmiegel MI, Berger G (1994) Eine Gesamttagesdosis von 400 IE Vitamin D3/Tag ist für die Rachitisprophylaxe in Deutschland ausreichend. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 142: S124.
- Holick MF (1995) Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 638S-645S.
- Hollis BW, Wagner CL (2004) Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 717-726.
- Hordon LD, Peacock M (1990) Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner.* 11: 247-259.
- Horii I, Takizawa S, Fujii T (1992) Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the female reproductive system in rats. *J. Toxicol. Sci.* 17: 91-105.
- Horst RL, Reinhardt TA (1997) Vitamin D metabolism. In: *Vitamin D*. Chapter 2. Feldman, Glorieux, Pike (Eds.) Academic Press, p. 13-31.
- Hövels O, Makosch G, Bergmann KE, Magnet W, Abt K, Sies S, Tews KH, Jung G, Limbach HJ, Gregor H (1983) Repräsentative Untersuchungen zur Vitamin-D-Versorgung zweijähriger Kleinkinder in Frankfurt/Main. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 131: 23-27.
- Hövels O, Makosch G, Thorbeck R, Goll M (1984) Praxis der Rachitisprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland. Schlußfolgerungen aus zwei repräsentativen Feldstudien über die Vitamin-D-Versorgung halb- und zweijähriger Kinder in Frankfurt am Main. *Therapiewoche* 34: 1319-1324.
- Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, Fuleihan GE-H, Seely EW (1992) Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N. Engl. J. Med.* 326: 1173-1177.
- Jeans PC, Stearns G (1938) The effect of vitamin D on linear growth in infancy. II. The effect of intakes above 1.800 U.S.P. units daily. *J. Pediatr.* 13: 730-741.
- Johnson KR, Jobber J, Stonawski BJ (1980) Prophylactic vitamin D in the elderly. *Age Aging* 9: 121-127.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF (1998) Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol. Rev.* 78: 1193-1231.
- Kato S (2000) The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J. Biotechnol.* 127: 717-722.
- Koutkia P, Chen TC, Holick MF (2001) Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N. Engl. J. Med.* 345: 66-67.
- Kruse K (2000) Aktuelle Aspekte der Vitamin-D-Mangel-Rachitis. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 148: 588-595.
- Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, Seppanen R, Bistrom H (1993) Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and secondary hyperparathyroidism in middle-aged white strict vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.* 58: 684-689.
- Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM (2001) Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 602-606.

- Lawson DEM (1984) Rickets and osteomalacia. *Proc. Nutr. Soc.* 43: 249-256.
- Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 22: 477-501.
- Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89-90: 611-614.
- Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF (1985) Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am. J. Clin. Nutr.* 42: 644-649.
- MacFarlane GD, Sackrison JL Jr, Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB (2004) Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89-90: 621-622.
- MacLaughlin J, Holick MF (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J. Clin. Invest.* 76:1536-1538.
- Mallet E, Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H (1986) Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet. Gynecol.* 68: 300-304.
- Manz F (1994) Empfehlungen zur Vitamin D-Prophylaxe in Europa. *Pädiatr. Praxis* 47: 567-571.
- Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W, Aarskog D (1987) Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 652-658.
- Masuda S, Okano T, Osawa K, Shinjo M, Suematsu T, Kobayashi T (1989) Concentrations of vitamin D-binding protein and vitamin D metabolites in plasma of patients with liver cirrhosis. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 35: 225-234.
- Mawer EB (1997) Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption. *Nutrition* 13: 814-815.
- McKenna MJ (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am. J. Med.* 93: 69-77.
- McKenna MJ, Freaney R (1998) Secondary hyperparathyroidism in the elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteopros. Int.* 8: S3-S6.
- Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ (2004) Supplementation with oral vitamin d₃ and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J. Bone Miner. Res.* 19: 1221-1230.
- Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB (1999) Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *Br. Med. J.* 318: 39-40.
- Muskiet FAJ, Dijck-Brouwer DAJ, van der Veer E, Schaafsma A (2001) Do we really need > 100 µg vitamin D/d, and is it safe for all of us? *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 862-864.
- Narang NK, Gupta RC, Jain MK (1984) Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J. Assoc. Physicians India* 32: 185-188.
- NAS (1990) National Academy of Sciences. Chapter 16. Calcium, Vitamin D, and Magnesium. In: *Nutrition During Pregnancy: Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplement.* National Academy Press, Washington, DC, p. 318-335.
- Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C (1993) Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 58: 882-885.
- Nieves JW (2003) Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. *Clin. Geriatr. Med.* 19: 321-335.

- Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen, TemaNord 2001: 519.
- Norman AW (2001) Chapter 13. Vitamin D. In: Present knowledge in nutrition. Eighth Edition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 146-155.
- Norman P, Moss I, Sian M, Gosling M, Powell J (2002) Maternal and postnatal vitamin D ingestion influences rat aortic structure, function and elastin content. *Cardiovasc. Res.* 55: 369-374.
- Nowson CA, Margeison C (2002) Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med. J. Aust.* 177: 149-152.
- O'Brien KO (1998) Combined calcium and vitamin D supplementation reduces bone loss and fracture incidence in older men and women. *Nutr. Rev.* 56: 148-153.
- Offermann G (1978) Immigranten-Osteomalazie in Deutschland. *Dtsch. Med. Wschr.* 103: 1387-1388.
- Okuda K-I (1994) Liver mitochondrial P450 involved in cholesterol catabolism and vitamin D activation. *J. Lipid Res.* 35: 361-372.
- Outila TA, Karkkainen MU, Seppanen RH, Lamberg-Allardt CJ (2000) Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J. Am. Diet. Assoc.* 100: 434-441.
- Parfitt AM, Qiu S, Rao DS (2004) The mineralization index-A new approach to the histomorphometric appraisal of osteomalacia. *Bone* 35: 320-325.
- Reid IR (1996) Therapy of osteoporosis: calcium, vitamin D, and exercise. *Am. J. Med. Sci.* 312: 278-286.
- Renken SA, Warthesen JJ (1993) Vitamin D stability in milk. *J. Food Sci.* 58: 502-555.
- Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ III, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman JA (1995) The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J. Bone Miner. Res.* 10: 991-996.
- Sahota O (2000) Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age Ageing* 29: 301-304.
- SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg.
- SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D (expressed on 4 December 2002) SCF/CS/NUT/UPPLEV/38/Final 16 December 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html.
- Schwartzman MS, Franck WA (1987) Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile, postmenopausal, and glucocorticoid-induced osteoporosis. Four case reports and a critical commentary on the use of vitamin D in these disorders. *Am. J. Med.* 82: 224-230.
- SCOGS (1978) Select Committee on GRAS Substances. Evaluation of the Health Aspects of Vitamin D2 and Vitamin D3 as Food Ingredients, Life Sciences Research Office (LSRO). NTIS Report No. 95, Bethesda, MD.
- SCOOP Task 7.1.1 Report (1997) Scientific Co-operation on Questions relating to Food. Examination of Scientific Aspects of the Addition of Nutrients to Foodstuffs. Task 7.1.1 - Vitamins and Minerals, Brussels.
- Seelig MS (1969) Vitamin D and cardiovascular, renal, and brain damage in infancy and childhood. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 147: 539-882.

- Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, Ochi H (1999) Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 34: 241-245.
- Simon J, Leboff, M, Wright J, Glowacki J (2002) Fractures in the elderly and vitamin D. *J. Nutr. Health Aging* 6: 406-412.
- Stahl W, Clairmont A (1997) Retinsäure und Vitamin D: molekulare Targets. *Akt. Ernähr.-Med.* 22: 266-269.
- Stern PH, Taylor AB, Bell NH, Epstein S (1981) Demonstration that circulating 1(,25-dihydroxyvitamin D is loosely regulated in normal children. *J. Clin. Invest.* 68: 1374-1377.
- Strubelt O (1992) Bewertung der Rachitis- und Kariesprophylaxe durch Vitamin D und Fluoride aus toxikologischer Sicht. *Sozialpädiatrie* 14: 757-762.
- Szulc P, Munoz F, Marchand F, Chapuy MC, Delmas PD (2003) Role of vitamin D and parathyroid hormone in the regulation of bone turnover and bone mass in men: The MINOS study. *Calcif. Tissue Int.* 73: 520-530.
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF (2003) Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1478-1483.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N. Engl. J. Med.* 338: 777-783.
- Toda T, Ito M, Toda Y, Smith T, Kummerow F (1985) Angiotoxicity in swine of a moderate excess of dietary vitamin D3. *Food Chem. Toxicol.* 23: 585-592.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br. Med. J.* 326: 469-474.
- van der Wielen RPJ, Loewik MRH, van den Berg H, de Groot LCPGM, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346: 207-210.
- Vieth R (1990) The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner.* 11: 267-272.
- Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 842-856.
- Vieth R, Chan P-CR, MacFarlane GD (2001) Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 288-294.
- Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990) An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 1075-1081.
- Wharton B, Bishop N (2003) Rickets. *Lancet* 362: 1389-1400.
- Wiesner G (1998) Osteoporose - ein prioritäres Gesundheitsproblem mit vielen offenen Fragen. *Bundesgesundhbl.* 41: 244-249.
- Zane CE (1976) Assessment of hypervitaminosis D during the first trimester of pregnancy on the mouse embryo. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 26: 1589-1591.

7 Risikobewertung von Vitamin E

7.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Vitamin E weisen darauf hin, dass offensichtlich ein Teil der Frauen die Referenzwerte im Durchschnitt nicht erreichen. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin E durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben jedoch keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 2/3).

Der Vitamin-E-Bedarf ist nicht genau bekannt. Während in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) aus dem Jahr 1991 noch Empfehlungen für Vitamin E ausgesprochen wurden, sehen die neuen Referenzwerte aus dem Jahr 2000 lediglich Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr vor.

Vitamin E wird – verglichen mit anderen fettlöslichen Vitaminen – bei oraler Aufnahme als relativ untoxisch bezeichnet. Aufgrund höherer Aufnahmemengen im Zuge einer zunehmenden Verwendung von Vitamin E in Nahrungsergänzungsmitteln sowie zum Zwecke der Lebensmittelanreicherung können jedoch Dosen erreicht werden, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, besonders bei Verbrauchern mit Blutgerinnungsstörungen oder infolge von Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten. Daher ist aus Sicht des BfR mit der Verwendung von Vitamin E ein mäßiges gesundheitliches Risiko verbunden (entsprechend Tabelle 2).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ATBC-Studie und der noch bestehenden Wissenslücken empfiehlt das BfR aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes die zulässige Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln auf das Einfache des Referenzwertes von maximal 15 mg Vitamin E pro Tagesdosis zu beschränken. Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem von der DGE im Jahr 2000 genannten Schätzwert für eine angemessene Zufuhr für männliche Jugendliche und Erwachsene der Altersgruppe 15 bis unter 25 Jahren. Unter dieser Höchstmenge sind nach derzeitigem Erkenntnisstand keine unerwünschten Wirkungen und auch keine Risiken für gesunde Kinder und Jugendliche zu erwarten. Aufgrund der derzeitigen Erkenntnislage kann auch für Personen, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Cumarine einnehmen, auf kein erhöhtes Blutungsrisiko geschlossen werden.

Bei angereicherten Lebensmitteln sollte ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der zu erwartenden empfohlenen Tagesverzehrsmenge ebenfalls die einfache Menge des Schätzwertes von maximal 15 mg nicht überschreiten. Darüber hinaus erscheint es aufgrund der Abhängigkeit des Vitamin-E-Bedarfs von der Menge der zugeführten Polyenfettsäuren auch sinnvoll, den Vitaminzusatz auf bestimmte Lebensmittelgruppen zu beschränken.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	maximal 15 mg α -Tocopherol-Äquivalente/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	14,6	12,3
P 2,5	6,77	5,22
P 97,5	33,1	27,9
Tolerable Upper Intake Level	300 mg/Tag (SCF)	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	15 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	15 mg/Tagesverzehrsmenge ggf. Beschränkung auf bestimmte Lebensmittelgruppen und Kopplung an den Polyenfettsäuregehalt	

7.2 Nährstoffbeschreibung

7.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Der Begriff Vitamin E ist eine *Sammelbezeichnung* für alle natürlich vorkommenden und synthetischen Tocol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität des natürlich vorkommenden und wirksamsten Stereoisomers "*RRR-alpha-Tocopherol*" (alte Bezeichnung: "*D-alpha-Tocopherol*") (CAS-Nr.: 59-02-9, MG 430,69) zeigen. Die Tocopherole sind fettlösliche Substanzen, die aus einem Chromanring mit unterschiedlichen Substituenten bestehen, worauf die unterschiedliche Vitamin-E-Aktivität^{*)} beruht (Bässler et al., 2002; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Zu den acht natürlich vorkommenden Substanzen mit Vitamin-E-Wirkung gehören 4 Tocopherole (α -, β -, γ -, δ -) mit einer gesättigten und 4 Tocotrienole (α -, β -, γ -, δ -) mit einer ungesättigten Seitenkette. Um den verschiedenen Verbindungen mit Vitamin-E-Aktivität Rechnung zu tragen, wird RRR- α -Tocopherol (D- α -Tocopherol) als Referenzsubstanz verwendet und die Vitamin-E-Aktivität in Milligramm D- α -Tocopherol-Äquivalenten angegeben (Bässler et al., 2002; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; von Bruchhausen et al., 1994).

Freie Tocopherole sind hitzestabil, unlöslich in Wasser und leicht oxidierbar. Die Ester der Tocopherole (z.B. Acetat oder Succinat) sind gegen Luftsauerstoff, Hitzeeinwirkung und ultraviolettes Licht erheblich resistenter. Sie besitzen daher auch keine antioxidativen Eigenschaften, wirken biologisch aber in der gleichen Weise (N.N., 1999).

Zu den handelsüblichen Formen des alpha-Tocopherols gehören das natürliche RRR- α -Tocopherol, die α -Tocopherol-Ester und die vollsynthetische Form, ein Gemisch aus 8 Stereoisomeren (*all-rac-alpha-Tocopherol*) (Bässler et al., 2002; von Bruchhausen et al., 1994). In Deutschland sind neben den freien Formen die als Zusatzstoffe eingestuft Ester-Verbindungen α - und β -Tocopherylacetat sowie α - und β -Tocopherylsuccinat zur Vitaminisierung von Lebensmitteln allgemein zugelassen (Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel, Verordnung über diätetische Lebensmittel). In Anlage 9 der DiätVO werden folgende Vitamin-E-Verbindungen genannt:

- D- α -Tocopherol (neu: RRR- α -Tocopherol)
- DL- α -Tocopherol (neu: all-rac- α -Tocopherol)
- D- α -Tocopherylacetat (neu: RRR- α -Tocopherylacetat)
- DL- α -Tocopherylacetat (neu: all-rac- α -Tocopherylacetat)

In den Richtlinien der Kommission 2000/15/EG (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) und 2002/46/EG (vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel), ist zusätzlich *D-alpha-Tocopherylsäuresuccinat* gelistet. Zur Bioverfügbarkeit der verschiedenen Verbindungen liegen keine ausreichenden Informationen vor.

Als Antioxidationsmittel zu technologischen Zwecken für Lebensmittel sind die folgende Tocopherole zugelassen (s. Fundstellenliste, Zusatzstoff-Verkehrsverordnung):

- | | |
|--|-------------------------------|
| E 306 (stark tocopherolhaltige Extrakte) | E 307 (α -Tocopherol) |
| E 308 (γ -Tocopherol) | E 309 (δ -Tocopherol) |

^{*)} Die Vitamin-E-Aktivität eines Tocopherol-Derivates wird in RRR- α -Tocopherol-Äquivalenten (TÄ) angegeben, wobei für die Praxis folgende Umrechnungsfaktoren gelten: 1 mg RRR- α -Tocopherol-Äquivalent = 1 mg RRR- α -Tocopherol = 1,1 mg RRR- α -Tocopherylacetat = 2,0 mg RRR- β -Tocopherol = 4,0 mg RRR- γ -Tocopherol = 100 mg RRR- δ -Tocopherol = 3,3 mg RRR- α -Tocotrienol = 1,49 mg all-rac- α -Tocopherylacetat = 1,49 Internationale Einheiten (I.E.).

7.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin E wird zusammen mit Fetten im Dünndarm resorbiert, wobei für den normalen Ablauf der Resorption Gallen- und Pankreasfunktion essentiell sind. Resorbiert wird nur freies Tocopherol. Tocopherylacetat wird im Dünndarm von Pankreaslipasen und/oder Esterasen der Darmmucosa hydrolysiert. Hauptabsorptionsort ist der obere Dünndarm. Der Absorptionsmechanismus beruht auf einer passiven Diffusion. Die Resorptionsrate beträgt im physiologischen Bereich etwa 25-60% und nimmt im höheren Dosisbereich ab (Bässler et al., 2002; N.N., 1999). Bei Gaben von 12 mg, 24 mg und 200 mg Vitamin E wurden unter einer durchschnittlichen Fettzufuhr Absorptionsraten von ca. 54%, 30% und 10% festgestellt (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Die Resorption hängt des Weiteren von der Art des gleichzeitig zugeführten Nahrungsfettes ab: sie wird durch mittelkettige, gesättigte Fettsäuren verbessert und durch langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren herabgesetzt.

Hinsichtlich der Absorption bestehen keine nennenswerten Unterschiede zwischen α - und γ -Tocopherol. Letztes wird allerdings bevorzugt mit der Galle ausgeschieden, wodurch sich der relativ geringe Plasmaspiegel des γ -Tocopherols erklärt, obwohl dieses in der Nahrung weit verbreitet ist. β - und δ -Tocopherole werden nur geringfügig absorbiert (FNB, 2000). Neuerdings wird diskutiert, dass möglicherweise auch dem γ -Tocopherol eine besondere Rolle zukommt und dass es Eigenschaften aufweisen könnte, die dem α -Tocopherol fehlen (Jiang et al., 2001). Unter Supplementierung mit α -Tocopherol wurde eine Abnahme der γ -Tocopherol-Konzentrationen in Plasma und Gewebe beobachtet, während unter Gabe von γ -Tocopherol eine Zunahme beider Parameter festgestellt wurde. Des Weiteren ist bekannt, dass die synthetische all-rac-Form nur etwa die Hälfte der Bioverfügbarkeit des natürlich vorkommenden Vitamin E aufweist (Burton et al., 1998; Gaßmann, 1997).

Da der größte Teil des resorbierten α -Tocopherols über das Lymphsystem abtransportiert wird und in Lipoproteine inkorporiert ist, besteht eine hohe Korrelation zwischen der α -Tocopherol-Konzentration und dem Gesamtlipidgehalt im Plasma. Der Transport in Zellen und Zellmembranen wird über Lipoproteinlipase und ein alpha-Tocopherol-Bindungsprotein vermittelt. Die Metabolisierung findet vorwiegend in der Leber statt, sie ist im einzelnen noch nicht geklärt (Bässler et al., 2002; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; N.N., 1999).

Der normale Blutspiegel für α -Tocopherol liegt bei 0,5-2,5 mg/100 ml Plasma. Der Vitamin-E-Gehalt besteht zu fast 90% aus RRR- α -Tocopherol. Es gibt kein spezifisches Speicherorgan, jedoch kann Vitamin E in den meisten Körpergeweben nachgewiesen werden. Der Gesamtbestand des Körpers beträgt 2,0-4,0 g. Die höchsten Gehalte finden sich in Fettgewebe, Leber, Nebennieren und Muskelgewebe. In Plasma, Leber, Niere und Milz unterliegt Tocopherol einem schnellen Umsatz (Halbwertszeit 5-7 Tage), während dieser im Fettgewebe langsam ist. Eine etwa 10fache Erhöhung der Einnahme von Tocopherol ist erforderlich für eine Verdoppelung der Plasmakonzentration. Der überwiegende Teil des oral aufgenommenen Vitamin E wird über die Fäzes und nur zu etwa 1% mit dem Harn ausgeschieden (Bässler et al., 2002; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; von Bruchhausen et al., 1994; N.N., 1999).

Interaktionen: Sehr hohe Dosen können mit der Absorption anderer fettlöslicher Vitamine interferieren, die die Resorption von Eisen erschweren und die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten (wie z.B. Antikoagulantien vom Cumarintyp) verstärken. Vitamin E kann in die Eicosanoid-Synthese eingreifen und speziell bei gleichzeitiger Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie z.B. Acetylsalicylsäure) die Blutungszeit verlängern. Cholestyramin kann durch Bindung und Hemmung der Rückresorption von Gallensäuren die Resorption von α -Tocopherol einschränken (BGA, 1994; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; N.N., 1999).

Funktionen: Die Wirkungen der Tocopherole sind vielfältig und in ihrem Mechanismus noch nicht vollständig geklärt. Neben Antioxidans-Wirkungen werden u.a. direkte Membranwirkun-

gen, antiinflammatorische, immunmodulatorische und antithrombotische Wirkungen, Einflüsse auf die Proteinsynthese und Funktionen im neuromuskulären System diskutiert. Es wird angenommen, dass peroxidative Schädigungen bei der Entwicklung verschiedener degenerativer Krankheiten eine Rolle spielen und Vitamin E aufgrund der antioxidativen Eigenschaften besondere Bedeutung bei der Prävention dieser Krankheiten zukommt. Allerdings wurden in keiner der zwischenzeitlich durchgeführten großen randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudien positive Ergebnisse festgestellt (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Morris und Carson, 2003; Vivekananthan et al., 2003). Auch im Hinblick auf die diskutierten immunmodulatorischen bzw. antiinflammatorischen Wirkungen stehen schlüssige Beweise noch aus. So hatte die Supplementierung mit 200 mg Vitamin E bei älteren Personen im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von bis zu 15 Monaten keinen Einfluss auf die Inzidenz von akuten Infektionen des oberen Respirationstraktes; vielmehr wurde unter Supplementierung ein schwerer Krankheitsverlauf beobachtet (Graat et al., 2002). In der ATBC-Studie wurde unter Vitamin-Supplementierung bei Personen mit intensiver sportlicher Betätigung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Erkältungskrankheiten festgestellt; dieses Risiko war im Vergleich zu Placebo in der Vitamin-E-Gruppe mit 10% zwar nicht signifikant, in der Vitamin-E- plus β -Carotin-Gruppe mit 21% jedoch signifikant erhöht (Hemilä et al., 2003).

Es ist bekannt, dass Vitamin E neben antioxidativen Wirkungen theoretisch auch prooxidative Wirkungen entfalten kann. Es besteht eine funktionelle Beziehung zwischen Vitamin E und Nährstoffen, die ebenfalls an antioxidativen/prooxidativen Prozessen beteiligt sind, wie Vitamin C, β -Carotin, schwefelhaltige Aminosäuren oder Selen (Bässler et al., 2002; Chow, 2001; Volkert und Schlierf, 1995).

Bedarf: Der *Vitamin-E-Bedarf* des Menschen ist nicht genau bekannt. Wegen der engen Beziehung zwischen Vitamin E und ungesättigten Fettsäuren ist bei der Formulierung der Referenzwerte die Zufuhr an ungesättigten Fettsäuren zu berücksichtigen. Für den Schutz von 1 g Linolsäure wird die Menge von 0,4 mg TÄ als adäquat betrachtet (Bässler et al., 2002; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; SCF, 1992). Von Seiten der DGE wird für den Erwachsenen ein Grundbedarf von 4 mg α -Tocopherol-Äquivalente (TÄ) pro Tag zum Schutz vor Peroxidation für notwendig gehalten (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Es wurden folgende Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr abgeleitet:

Tabelle 9: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin E-Zufuhr

Alter (Jahre)	Schätzwerte der DGE für eine angemessene Zufuhr (mg α -TÄ/Tag) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) (m / w)
Kinder	
1 bis unter 4	6 / 5
4 bis unter 7	8 / 8
7 bis unter 10	10 / 9
10 bis unter 13	13 / 11
13 bis unter 15	14 / 12
Jugendliche und Erwachsene	
15 bis unter 25	15 / 12
25 bis unter 51	14 / 12
51 bis unter 65	13 / 12
65 unter älter	12 / 11
Schwangere	- / 13
Stillende	- / 17

In den Empfehlungen der DGE aus dem Jahr 1991 (DGE, 1991) waren noch Empfehlungen für eine angemessene Zufuhr abgeleitet worden und sahen für Jugendliche und Erwachsene einen einheitlichen Wert von 12 mg Tocopherol-Äquivalenten/Tag vor. Von Seiten des SCF (1992) wird der Vitamin-E-Bedarf auf die Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) aus der Nahrung bezogen und lautet für alle Alters- und Geschlechtsgruppen einheitlich: **Vitamin-E-Bedarf (mg α -Tocopherol-Äquivalent) = 0,4 x (g PUFA).**

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich bei steigender Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auch der Bedarf an Vitamin E, welches zum Schutz der Fettsäuren vor Peroxidation benötigt wird, erhöht. Andere Empfehlungen sehen vor, dass die erforderliche Vitamin-E-Menge in Nahrungsmitteln entsprechend dem Sättigungsgrad der Fettsäuren bilanziert, d.h. mit der Anzahl der Doppelbindungen in Verbindung gesetzt, werden sollte. Der SCF beispielsweise (1996) hat zur Berechnung der erforderlichen Vitamin-E-Menge in Säuglingsnahrungen folgende Empfehlung ausgesprochen:

Fettsäuren	Anzahl der Doppelbindungen	Vitamin-E-Bedarf ^{*)} (mg/g Fettsäure)
Linolsäure (18:2, ω -6)	2	0,5
α -Linolensäure (18:3, ω -3)	3	0,75
Arachidonsäure (20:4, ω -6)	4	1
Eicosapentaensäure (20:5, ω -3)	5	1,25
Docosahexaensäure (22:6, ω -3)	6	1,5

7.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen: Tocopherole werden nur in Pflanzen synthetisiert; allerdings gelangen sie über die Nahrungskette in den tierischen Organismus und werden somit ebenfalls Inhaltsstoffe tierischer Lebensmittel (Bässler et al., 2002). Die Vitamin-E-Gehalte in Lebensmitteln tierischer Herkunft sind weit niedriger als in pflanzlichen Produkten. Die höchsten Gehalte weisen Getreidekeime und Pflanzenöle auf, weitere Quellen sind Blattgemüse, tierische Organe sowie Milch und Butter. In Weizenkeim-, Sonnenblumen- und Olivenöl stellt RRR- α -Tocopherol mit 49-100% den Hauptanteil des Vitamin E, während in Soja-, Maiskeim- und Palmöl der γ -Tocopherol-Anteil überwiegt.

Da die freien Vitamin-E-Verbindungen weniger stabil sind, liegen sie in Lebensmitteln, vor allem in denen tierischen Ursprungs, weitgehend als Fettsäureester vor. Auch therapeutisch oder zur Verwendung als Nahrungsmittelzusatz werden überwiegend die stabileren Esterformen verwendet (Gaßmann, 1997). D- α -Tocopherylacetat (RRR- α -Tocopherylacetat) und DL- α -Tocopherylacetat (all-rac- α -Tocopherylacetat) sind die Verbindungen, die offensichtlich am häufigsten in Supplementen, zur Anreicherung und in arzneilichen Zubereitungen verwendet werden (FNB, 2000).

Arzneimittel: In der Monographie des Arzneimittelinstitutes aus dem Jahre 1994 (BGA, 1994) werden zur Prophylaxe orale Dosierungen im Bereich von 10-100 mg/Tag für Erwachsene und 10 mg/Tag für Kinder empfohlen. Dem Arzneimittelverzeichnis "Rote Liste" (BPI, 2004) kann entnommen werden, dass Vitamin E in einer Menge von 30 mg α -Tocopherolacetat pro Kapsel und Tag in einem zur oralen Anwendung bestimmten Arzneimittel ("E-Vicotrat 30 mg") mit dem Anwendungsgebiet "Vorbeugung und Behandlung eines Vitamin-E-Mangels" angeboten wird.

Versorgungszustand:

Zufuhr. Die *Nationale Verzehrsstudie (NVS)* hat in ihrer überarbeiteten Form (DGE, 1996) als mittlere tägliche Zufuhren bei Männern altersabhängig 10,9-12,1 mg α -TÄ und bei Frauen

^{*)} D- α -Tocopherol

9,3-11,1 mg α -TÄ/Tag ergeben. Während die Männer im Durchschnitt die DGE-Empfehlungen zu 100% erreichten, wurde die mittlere tägliche Zufuhr in allen Altersgruppen der weiblichen Personen mit 86% als nicht ausreichend bezeichnet. Die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 97,5-Perzentile, wurden bei den über 65-jährigen Männern mit 33 mg ermittelt (VERA-Schriftenreihe, 1995).

Der in Ergänzung zum *Bundes-Gesundheitssurvey 1998* durchgeführte Ernährungssurvey (Mensink et al., 1999) erbrachte folgende Resultate: Für etwa die Hälfte der Männer lag die Vitamin-E-Aufnahme unterhalb den von der DGE genannten Empfehlungen (Median etwa 100%, 25. Percentile etwa 80%, 75% Percentile etwa 130%). Die Mehrzahl der Frauen erreichte die Empfehlungen jedoch nicht (Median etwa 80%, 25. Percentile etwa 60%, 75% Percentile etwa 105%).

Bei der 1996-1998 in Heidelberg und Potsdam durchgeführten *EPIC-Studie* (Schulze et al., 2001) betrug die durchschnittliche Vitamin-E-Zufuhr der Männer 14,3-15,0 mg TÄ und die der Frauen 11,3-12,3 TÄ mg/Tag. Als 10. und 90. Percentile wurden ermittelt für Männer 5,1 und 26,1 mg TÄ, für Frauen 4,5 und 22,4 mg TÄ/Tag. Durchschnittlich 65-86% des Vitamin E wurden in Form von α -Tocopherol aufgenommen. Danach wäre für die deutsche Bevölkerung die Zufuhr von alpha-Tocopherolen größer als die Zufuhr als Tocopherol-Äquivalente.

Über den Anteil und die Höhe der Vitamin-E-Zufuhr aus angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine zuverlässigen Informationen vor.

Vitamin-E-Plasmakonzentration: Zur Beurteilung der Versorgung wurden in der VERA-Studie in einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen die α -Tocopherol-Konzentrationen im Blutplasma mit der HPLC-Methode bestimmt (VERA-Schriftenreihe, 1992). Dabei wurde ein Referenzwert von 17,7 $\mu\text{mol/L}$ (750 $\mu\text{g/dl}$) zur Beurteilung der Versorgung herangezogen. Als besonderes Problem für die Beurteilung wurde die Abhängigkeit von den Blutlipiden herausgestellt. Der Plasmaspiegel betrug im statistischen Mittel 30,6 $\mu\text{mol } \alpha\text{-TÄ/L}$. Der Median belief sich auf 29,1 $\mu\text{mol } \alpha\text{-TÄ/L}$ und der Bereich der 2,5 bis 97,5er Perzentilen reichte von 17,6 bis 53,5 $\mu\text{mol } \alpha\text{-TÄ/L}$. Nur bei 2,8% der Stichprobe lagen die Plasmakonzentrationen unterhalb des Grenzwertes. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass die Versorgung mit Vitamin E in der Bundesrepublik weitgehend gesichert ist.

7.3 Risikocharakterisierung

7.3.1 Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)

Verglichen mit den anderen fettlöslichen Vitaminen A und D ist Vitamin E bei oraler Aufnahme relativ untoxisch. Hypervitaminosen sind selbst nach jahrelanger Verabreichung hoher Dosen von Vitamin E nicht bekannt geworden. Auch gibt es bisher keine Hinweise für unerwünschte Effekte, die auf eine überhöhte Zufuhr des natürlich in Lebensmitteln vorkommenden Vitamin E zurückgeführt werden könnten (BGA, 1994; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; FNB, 2000). Aus tierexperimentellen Untersuchungen wurde vom FNB (FNB, 2000) ein **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) von 500 mg/kg/KG/Tag abgeleitet. Dagegen setzte der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF, 2003) basierend auf der Studie von Meydani et al. (1998) einen **NOAEL** (No observed adverse effect level) von 540 mg/Tag fest (s. auch Kapitel 7.4). Beim Menschen werden im Zusammenhang mit der Verabreichung höherer Vitamin-E-Mengen in erster Linie folgende Risiken diskutiert:

7.3.1.1 Erhöhte Blutungsgefahr

- a) *Hemmung der Thrombozytenaggregation, Vitamin-K-Antagonismus:* Von einigen Autoren wurden unter der Verabreichung von 600 mg α -Tocopherol/Tag über 3 Jahre keine

nachteiligen Effekte beschrieben. Es ist derzeit noch unklar, welche Relevanz diese Effekte für die gesunde Bevölkerung haben könnten (FNB, 2000).

Jandak und Mitarbeiter (1989) stellten fest, dass Vitamin E die *Thrombozytenaggregation* hemmen kann. Bei 6 gesunden Probanden führte die 2wöchige Gabe von 200 IU (= 134 mg α -TÄ) Vitamin E (als D- α -Tocopherylacetat) pro Tag zu einer 75% Verminderung der Thrombozytenaggregation; unter Zufuhr von 400 IU (= 268 mg α -TÄ) Vitamin E betrug die Reduktion 82%.

Grundsätzlich kann eine unkontrollierte Zufuhr größerer Vitamin-E-Mengen bei vorliegendem Vitamin-K-Mangel oder im Zusammenhang mit einer Antikoagulationstherapie mit einem erhöhten Blutungsrisiko behaftet sein (Garewal und Diplock, 1995). Corrigan und Ulfers (1981) untersuchte 12 herzkrankte Patienten, die mit Cumarinen behandelt wurden und 100-400 IU α -Tocopherol/Tag (= 67-268 mg α -TÄ) über einen Zeitraum von 4 Wochen erhielten. Es wurde eine Potenzierung der koagulationshemmenden Wirkung des Cumarins festgestellt und empfohlen, dass Personen mit grenzwertigem Vitamin-K-Status eine unkontrollierte Vitamin-E-Zufuhr vermeiden sollten.

- b) *erhöhtes Risiko für hämorrhagische Hirninfarkte*: In der **ATBC-Studie** (Alpha-Tocopherol-Beta-Carotin-Krebspräventionsstudie) (ATBC Study Group, 1994) wurde bei Rauchern unter Gabe von 50 mg alpha-Tocopherol (als all-rac- α -Tocopherylacetat) täglich über einen Zeitraum von 6 Jahren verglichen mit der Kontrollgruppe eine um 50% erhöhte Mortalität an hämorrhagischen Hirninfarkten festgestellt. Wenngleich ein Zusammenhang zwischen Vitamin E und einem erhöhten Risiko an hämorrhagischen Komplikationen denkbar ist, wird der Stellenwert dieses Befundes noch kontrovers diskutiert (FNB, 2000). Von einigen Experten (FSA, 2001) wird diskutiert, ob Vitamin-E-Supplemente Rauchern vorerst nicht empfohlen werden sollten.

In einer Auswertung einer randomisierten Subpopulation der ATBC-Studie, die 409 Männer umfasste, wurde über das vermehrte Auftreten von Zahnfleischbluten in der alpha-Tocopherol-Gruppe berichtet (Liede et al., 1998). Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass bereits eine Supplementierung mit 50 mg alpha-Tocopherol/Tag das Risiko klinisch relevanter Blutungen erhöhen kann, und zwar deutlicher als unter alleiniger Gabe von Acetylsalicylsäure. Am ausgeprägtesten war der Effekt bei Kombination von Vitamin E mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure.

7.3.1.2 Interaktion mit Vitamin C

Hinsichtlich Wirkungsweise und optimaler Dosierung von antioxidativen Nährstoffen besteht noch Unsicherheit. Es gibt Hinweise dafür, dass Störungen der Vitamin-E- und -C-Bilanz sekundär sogar eine Verschlechterung des Antioxidantienstatus zur Folge haben können (Biesalski, 1995; Herbert, 1994).

Brown und Mitarbeiter (1997) untersuchten 100 gesunde Männer (50 Raucher mit mehr als 10 Zigaretten/Tag und 50 Nichtraucher) über 20 Wochen, die entweder 70, 140, 560 oder 1050 mg D- α -Tocopherol Acetat oder Placebo erhielten. Bei allen Probanden (Raucher und Nichtraucher), die Vitamin E erhielten, wurde eine Abnahme des Vitamin-C-Spiegels im Plasma festgestellt, die mit einer erhöhten Aufnahme und Verwertung des Vitamin C zur Regeneration des beim Abfangen von Radikalen entstehenden Tocopheroxyradikals in den Erythrozyten erklärt wurde. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen auf eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit bei Rauchern und Nichtrauchern. Dennoch wurde weiter der Schluss gezogen, dass ein Supplement mit 70-140 mg D- α -Tocopherol/Tag sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern zum Schutz der Radikal-vermittelten Peroxidation in Erythrozyten in vitro ausreichend ist und das höhere Vitamin-E-Gaben mit ausreichenden Vitamin-C-Mengen kombiniert werden sollten. Die Autoren empfahlen, bis zum Vorliegen ge-

nauerer Kenntnisse über den genauen Pathomechanismus und die Interaktionen zwischen Vitamin E und Vitamin C bei einer längerfristigen Zufuhr hoher Vitamin-E-Menge zurückhaltend zu sein.

7.3.1.3 Andere unerwünschte Effekte

Aus Fallberichten und unkontrollierten Studien liegen Hinweise für verschiedene unerwünschte Wirkungen vor (Kappus und Diplock, 1992; Meyers et al., 1996). Bei der Verabreichung von Dosen in einem Bereich von 800 mg und mehr pro Tag sind in Einzelfällen Magen- und Darmbeschwerden beschrieben worden. Bei längerer Einnahme von Dosen über 400 mg Vitamin E pro Tag kann es zu einer Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels kommen. Andere berichtete Nebenwirkungen wie Thrombophlebitiden, Bluthochdruck, Muskelschwäche, Müdigkeit und Kopfschmerzen konnten bisher nicht bestätigt werden (BGA, 1994).

7.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

7.3.2.1 Mangel

Ein isolierter Vitamin-E-Mangel beim Menschen ist selten. Er tritt primär nicht als Folge einer nahrungsbedingten Mangelversorgung auf, da in der gemischten Kost ausreichende Mengen an Vitamin E enthalten sind (Bässler et al., 2002; BGA, 1994; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Entsprechend stellt die DGE auch fest, dass eine ausreichende Vitamin-E-Zufuhr "ohne Supplemente" möglich ist. Ein Mangelzustand kann jedoch bei langfristigen Störungen auftreten, die in der Regel auch mit einer Fett-Malassimilation einhergehen, z.B. (Gaßmann, 1997; N.N., 1999):

- Resorptionsstörungen (z.B. bei Sprue, Kurzdarmsyndrom, zystischer Fibrose, chronischer Pankreatitis, Cholestase);
- Transportstörungen (z.B. bei A- β -Lipoproteinämie).

Aufgrund der Körperreserven dauert es bei Erwachsenen mit einer Vitamin-E-Unterversorgung etwa 1-2 Jahre, bis klinische Symptome zu beobachten sind. Als untere Normgrenze gelten 0,5 mg α -Tocopherol/100 ml Plasma entsprechend 11,6 μ mol/L oder 0,8 μ g/mg Gesamtlipide (Bässler et al., 2002). Zu den typischen Zeichen eines Vitamin-E-Mangels gehören:

- Zunahme an Lipidoxidationsprodukten im Plasma;
- eine Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit und erhöhte Hämolyse neigung;
- Myopathien (Muskelschwäche) sowie Anstieg der Kreatinkinase im Plasma und Kreatinurie als Ausdruck der Muskelmembranschädigung;
- Neuropathien mit Störungen der Tiefensensibilität, Areflexie und Ataxien, Enzephalopathie;
- bei Frühgeborenen: Hämolyse, retrolentale Fibroplasie, bronchopulmonale Dysplasie, Ventrikelblutungen.

7.3.2.2 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Eine Unterversorgung mit Vitamin E tritt in der Regel nur im Zusammenhang mit angeborenen oder erworbenen Erkrankungen auf. Eine rein ernährungsbedingte Unterversorgung mit Vitamin E ist selten. Als mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung werden diskutiert:

- a) Der Vitamin-E-Bedarf hängt von der Menge der mit der Nahrung aufgenommenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren ab. Je höher ihr Anteil ist, desto mehr Vitamin E wird benötigt. Da polyenfettsäurereiche Nahrungsmittel meistens auch Vitamin-E-Lieferanten sind, wird der dadurch verursachte Bedarf in der Regel selbst gedeckt. Die Bedarfsdeckung kann jedoch bei *langfristigen, einseitigen Ernährungsgewohnheiten* (z.B. durch vermehrten Fischkonsum mit hohem Polyenfettsäure-Anteil) kritisch sein (Bässler et al., 2002).
- b) Da Säuglinge über geringe Tocopherol-Speicher verfügen, ist während des ersten Lebensjahres eine relativ hohe Zufuhr angezeigt. Bei *unreif ausgetragenen Neugeborenen* ist die Versorgung besonders kritisch (Bässler et al., 2002).

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Vitamin E weisen darauf hin, dass offensichtlich ein Teil der Frauen die Referenzwerte im Durchschnitt nicht erreichen. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin E durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben jedoch keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 2/3).

7.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

7.3.3.1 Überversorgung

Für Deutschland sind keine Hinweise über das Auftreten einer Hypervitaminose bekannt. Die höchsten Zufuhrwerte wurde in der NVS, gemessen an der 97,5-Perzentile, bei den über 65-jährigen Männern mit 33 mg ermittelt. Als 97,5 Perzentile wurde in der VERA-Studie eine Plasmakonzentration von 53,5 $\mu\text{mol } \alpha\text{-TÄ/L}$ ermittelt.

7.3.3.2 Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Vitamin E

- Als Risikogruppen einer zunehmenden Verwendung von Vitamin E im Lebensmittelbereich kommen Patienten mit Blutungsgerinnungsstörungen durch Vitamin-K-Mangel oder infolge einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern in Betracht.
- Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ATBC-Studie kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass Raucher möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein könnten, hämorrhagische Komplikationen zu entwickeln. Im Hinblick auf die antioxidativen/prooxidativen Wirkungen, die Vitamin E in Beziehung zu anderen Nährstoffen ausüben kann, besteht Klärungsbedarf, inwieweit z.B. eine grenzwertige Versorgung mit Vitamin C zu einem erhöhten Risiko beitragen könnte.

7.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin E

1992 wurden große Dosen vom SCF üblicherweise als harmlos bezeichnet; im Hinblick auf das mögliche Auftreten gastrointestinaler Beschwerden wurde jedoch empfohlen, dass eine Menge von **2000 mg** α -Tocopherol/Tag nicht überschritten werden sollte.

Der vom FNB (2000) abgeleitete **Tolerable Upper Intakes Level's (UL)**[♦] bezieht sich nur auf Supplemente, da bisher keine unerwünschten Wirkungen beschrieben worden sind, die auf eine überhöhte Zufuhr von natürlich in Lebensmitteln vorkommendem Vitamin E zurückzuführen sind. Als kritischer Endpunkt wurde das erhöhte Blutungsrisiko ausgewählt. Die

[♦] The Tolerable Upper Intake Level (UL) is the highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects in almost all individuals (FNB, 2000).

Ergebnisse der ATBC-Studie wurden nicht als überzeugend angesehen, um in die Ableitung einbezogen zu werden. Unter Zugrundelegung des aus tierexperimentellen Untersuchungen stammenden LOAEL von 500 mg/kg/KG/Tag, einem Referenz-Körpergewicht von 68,5 kg und einem Unsicherheitsfaktor von 36 wurde ein UL von **1000 mg/Tag für Erwachsene** abgeleitet, der sich auf die acht Stereoisomere von **α -Tocopherol aus Supplementen** bezieht. Für Kinder und Jugendliche wurden unter Berücksichtigung eines geringeren Körpergewichtes folgende Werte festgesetzt: Kinder (1-3 Jahre) 200 mg, Kinder (4-8 Jahre) 300 mg, Kinder (9-13 Jahre) 600 mg, Jugendliche (14-18 Jahre) 800 mg. Für Schwangere und Stillende werden die gleichen UL wie für nicht-schwangere und nicht-stillende Frauen empfohlen.

Der vom FNB abgeleitete UL ist kritisiert worden. Horwitt (2001) vertritt die Auffassung, dass aufgrund der weit verbreiteten Einnahme von Acetylsalicylsäure eine erhöhte Blutungsneigung befürchtet werden muss und dieses angesichts des Vorsorgeprinzips zu einer Neubewertung und Festsetzung eines niedrigeren ULs Anlass geben sollte. Bereits aus diesen Gründen ist die Anwendung einer Formel, in der der vom FNB festgesetzte UL berücksichtigt wird, zur Ableitung einer sicheren und tolerierbaren Höchstmenge von Vitamin E in einem Nahrungsergänzungsmittel nicht sinnvoll.

Auch zeigt sich, dass die von verschiedenen Gremien bisher vorliegenden Empfehlungen zur sicheren Gesamttageszufuhr bzw. oberen Zufuhrmenge sehr schwanken. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ATBC-Studie und der Abgrenzung der zu therapeutischen Zwecken verabreichten Dosierungen hat ein französisches Gremium (CSHPF) 1995 eine Menge von **40 mg** Vitamin E pro Tag als "safety dose for dietary consumption" vorgeschlagen. Von Seiten der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) wird für den Erwachsenen eine Menge von **200 mg α -TÄ/Tag** als obere Zufuhrmenge ohne unerwünschte Wirkungen bezeichnet.

Ein Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) (FSA, 2003) hat in ihrem Bericht einen "safe upper level" von **540 mg Vitamin E** vorgeschlagen, der sich nur auf Supplemente bezieht (entsprechend ca. 12 mg Vitamin E/kg KG bei einem Referenzgewicht von 60 kg). Diese Empfehlung geht auf die Studie von Meydani et al. (1998) zurück, in der in einer doppel-blind, placebo-kontrollierten Studie gesunden, über 65-jährigen Personen für die Dauer von 4 Monaten 800 IU all-rac- α -tocopherol[♦] täglich verabreicht wurden, ohne dass nachteilige Effekte beobachtet wurden.

Im April 2003 wurden die Beratungen über einen UL auch im Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) abgeschlossen. Es wurde für Erwachsene ein UL von 270 mg Vitamin E/Tag, der auf 300 mg/Tag aufgerundet wurde, abgeleitet (SCF, 2003). Analog zum Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches (FSA, 2003) wurde die Studie von Meydani et al. (1998) als Grundlage zur Ableitung des ULs herangezogen. Als NOAEL wurde ein Wert 540 mg Vitamin E/Tag und ein Unsicherheitsfaktor von 2 zugrunde gelegt. Als kritischer Effekt wurde das erhöhte Blutungsrisiko ausgewählt. Basierend auf diesen Daten wurden für Kinder und Heranwachsende folgende ULs für Vitamin E abgeleitet: 120 mg/Tag (4-6 Jahre); 160 mg (7-10 Jahre); 220 mg (11-14 Jahre); 260 mg (15-17 Jahre).

Das Expertenkomitee der FAO/WHO für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) (FAO/WHO, 1987) hat für den Zusatz von Tocopherol(en) zu Lebensmitteln (zu technologischen Zwecken) einen **ADI-Wert** (acceptable daily intake = unbedenkliche Dosis eines Nahrungsmittelzusatzstoffes, die täglich und lebenslang aufgenommen werden kann, ohne nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit zu haben) von **0,15-2 mg/kg Körpergewicht** abgeleitet. Diese Werte wurden vom Komitee folgendermaßen begründet:

[♦] Anmerkung: Unter Berücksichtigung eines Umrechnungsfaktors: 1 D- α -Tocopherol-Äquivalent = 1 mg D- α -Tocopherol = 0,74 x D,L- α -Tocopherol (= all-rac- α -Tocopherol) müssten 800 IU all-rac- α -Tocopherol einer Menge von etwa 538 mg D- α -Tocopherol entsprechen. Die Angabe aus der Studie (800 IU = 727 mg Vitamin E) ist nicht nachvollziehbar.

" α -Tocopherol may be an essential nutrient. The U.S. National Academy of Sciences/National Research Council has recommended a dietary allowance of 0,15 mg/kg b.w./day. However, excessive intakes of α -tocopherol produce adverse clinical and biochemical effects, and self-medication with large doses of vitamin E preparations could present a hazard. The previous-allocated ADI was amended to include a lower value, which reflects the fact that α -tocopherol may be an essential nutrient. The upper value, which represents the maximum value for the ADI, is based on clinical experience in man."

Für einen 60 kg schweren Erwachsenen errechnet sich hieraus ein Wert von maximal 120 mg Vitamin E pro Tag, unter Berücksichtigung des vom FNB zugrundegelegten Referenzgewichtes von 68,5 kg für Erwachsene ergibt sich ein Wert von maximal 137 mg/Tag.

Über die Höhe der α -Tocopherolzufuhr als Zusatzstoff liegen für Deutschland keine Daten vor. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein erheblicher Teil dieses ADI-Wertes allein schon durch die Verwendung des Tocopherols als Zusatzstoff ausgeschöpft wird.

Ein wesentlicher Grund für die relativ geringe Vitamin-E-Toxizität wird in der degressiven Resorptionskinetik gesehen. Bei der Ableitung von Höchstmengen sollten daher auch (ernährungs-) physiologische Aspekte berücksichtigt werden. Für Vitamin E sind dabei folgende Punkte von Relevanz:

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr: Für Vitamin E kann der Bedarf des Menschen noch nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit bestimmt werden, so dass die DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) derzeit lediglich Schätzwerte und keine Empfehlungen festsetzen konnte. Allerdings geben auch diese in der Regel aus dem Verzehr gesunder, adäquat ernährter Personengruppen abgeleiteten Schätzwerte laut Definition gute Hinweise auf eine angemessene und gesundheitlich unbedenkliche Zufuhr.

Auch bei den für Vitamin E genannten Referenzwerten handelt es sich um Mengen, von denen angenommen wird, dass sie nahezu alle Personen der jeweils angegebenen Bevölkerungsgruppe vor ernährungsbedingten Gesundheitsschäden schützen, bei ihnen für eine volle Leistungsfähigkeit sorgen und darüber hinaus dazu bestimmt sind, eine gewisse Körperreserve zu schaffen. Eine tägliche Nährstoffzufuhr in Höhe der Schätzwerte, die mit der üblichen Ernährung in Mitteleuropa erreicht wird, macht eine unzureichende Versorgung sehr unwahrscheinlich.

Besonderheiten des Vitamin-E-Stoffwechsels:

- Aufgrund der Körpervorräte ist mit einem Mangel in der Regel nur bei langfristiger Unterversorgung zu rechnen;
- Der Tocopherolbedarf hängt stark von der Höhe der Zufuhr an Polyenfettsäuren ab;
- Die Bioverfügbarkeit von Vitamin E ist um so geringer, je größer die zugeführte Einzeldosis ist. Die Menge, die von einem gesunden Menschen resorbiert werden kann, ist begrenzt. Hieraus kann gefolgert werden, dass die Zufuhr hoher Mengen von α -Tocopherol für die gesunde Bevölkerung keinen zusätzlichen Nutzen erbringt, wobei das Risiko einer Imbalanz (z.B. Verschlechterung des Antioxidantienstatus, Absenkung der γ -Tocopherol-Konzentrationen) jedoch erhöht sein kann. Personen mit Erkrankungen gehören nicht in diese Betrachtung.

7.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin E in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Ausführungen zeigen, dass zur sicheren Gesamtzufuhr unterschiedliche Empfehlungen und Einschätzungen vorliegen. Es ist festzustellen, dass um Vitamin E noch erhebliche Wissenslücken bestehen und selbst der Vitamin-E-Bedarf des Menschen nicht genau gekannt ist. Darüber hinaus weist Vitamin E einige Besonderheiten auf, wie z.B. durch die Abhängigkeit des Bedarfs von der Polyenfettsäure-Zufuhr oder abnehmende Absorptionsraten bei steigender Zufuhr. Die unterschiedliche Aktivität der verschiedenen Vitamere sollte berücksichtigt werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Versorgungslage der deutschen Bevölkerung als weitgehend gesichert angesehen werden kann. Aufgrund der breiten Verwendung von Tocopherolen zu technologischen Zwecken kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Zufuhr von Vitamin E noch höher liegt. Allerdings liegen für Deutschland keine Daten über die Höhe der Zufuhr von Vitamin E als Zusatzstoff vor.

In anderen Kapiteln unseres Berichtes wurden Höchstmengen für einige Mikronährstoffe zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$TL = \frac{UL - DINF}{MEF}$$

Legende

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Es wurde bereits erwähnt, dass der vom FNB festgesetzte UL, der sich darüber hinaus nur auf Supplemente bezieht, angesichts der beschriebenen Risiken als zu hoch eingestuft wird und entsprechend nicht in der Formel zur Ableitung einer sicheren und tolerierbaren Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden sollte.

Es ist weiter auffällig, dass das Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches (FSA, 2003) und der SCF (2003) unterschiedliche Höchstmengen abgeleitet haben, obwohl die Studie von Meydani et al. (1998) in beiden Fällen als Grundlage herangezogen wurde. Einem Safe Upper Level von 540 mg d- α -Tocopherol-Äquivalenten/Tag in Form von supplementierendem Vitamin E aus dem Vereinigten Königreich (FSA, 2003) steht ein UL für die Gesamtzufuhr für den Erwachsenen von 300 mg Vitamin E/Tag seitens des SCF (2003) gegenüber.

Aus Sicht des BfR weist die Studie von Meydani et al. (1998), die zum Ziel hatte, die Effekte unterschiedlicher Vitamin-E-Dosen u.a. auf das Immunsystem, die Blutungszeit, die Blutfette, den Antioxidantienstatus sowie Nieren- und Leberparameter bei 88 gesunden, über 65-jährigen Personen zu untersuchen, Schwachstellen auf. Die Aussagekraft der 4-Arm-Studie ist u.a. aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße (n=19-25 Personen/Gruppe), einer Studiendauer von nur 4 Monaten und einer Selektion auf ausschließlich ältere Probanden begrenzt. Daher wird aus Sicht des BfR bezweifelt, dass die Wahl dieser Studie als einzige Grundlage für die Ableitung von tolerierbaren Höchstmengen ausreichend ist.

Das BfR empfiehlt, dass im Sinne des Vorsorgeprinzips bei der Festlegung von Vitamin-E-Höchstmengen die Erfahrungen aus der ATBC-Studie, die auf ein erhöhtes Blutungsrisiko,

speziell bei gleichzeitiger Anwendung der weit verbreiteten Acetylsalicylsäure hinweisen, berücksichtigt werden sollten (ATBC Study Group, 1994; Liede et al., 1998).

Das BgVV hat bisher für die tägliche Zufuhr von Vitamin E aus Nahrungsergänzungsmitteln einen Höchstwert von **36 mg** vorgeschlagen (BgVV, 1998).

7.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Datenlage und der o.g. Ausführungen werden folgende Handlungsoptionen vorgeschlagen:

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis mit einer Höchstmenge von maximal 36 mg Vitamin E (α -TÄ) in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis

Vorteile: Unter der bisher bestehenden Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Der Wert orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem "Dreifachen" der DGE-Empfehlungen aus dem Jahr 1991.

Nachteile: Der Sicherheitsabstand zu der in der ATBC-Studie verwendeten Vitamin-E-Menge von 50 mg/Tag, unter der unter langjähriger Zufuhr ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben wurde, ist relativ klein. Daher kann ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für die Personen, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien vom Cumarintyp einnehmen.

- b) Beschränkung der Höchstmenge auf das Einfache der Referenzwerte mit einer Höchstmenge von maximal 15 mg Vitamin E (α -TÄ) in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis

Vorteile: Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem von der DGE im Jahr 2000 genannten Schätzwert für eine angemessene Zufuhr für männliche Jugendliche und Erwachsene im Alter von 15 bis unter 25 Jahren. Unter dieser Höchstmenge sind keine Nebenwirkungen und auch keine Risiken für Kinder und Jugendliche zu erwarten. Die Menge entspricht 30% der in der ATBC-Studie verwendeten Vitamin-E-Dosierung. Aufgrund der derzeitigen Erkenntnislage kann auch für Personen, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien vom Cumarintyp einnehmen, auf kein erhöhtes Blutungsrisiko geschlossen werden.

Nachteile: Es sind keine Nachteile erkennbar.

- c) Aufhebung der bisherigen Vorgehensweise mit Höchstmengen von mehr als 36 mg bis maximal 1000 mg Vitamin E für Erwachsene in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis (entsprechend dem Tolerable Upper Intake Level des FNB)

Vorteile: Es sind keine Vorteile bekannt.

Nachteile: Unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage kann ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden, speziell bei gleichzeitiger Einnahme des weit verbreiteten Thrombozytenaggregationshemmers und Analgetikums Acetylsalicylsäure. Eine Abgrenzung zu Arzneimitteln und zu therapeutischen Zwecken verabreichten Dosierungen ist nicht gewährleistet. Der vom Expertenkomitee der FAO/WHO für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) (FAO/WHO, 1987) abgeleitete "ADI-Wert" wird um ein Vielfaches überschritten, ohne dass die Diskrepanz nachvollzogen werden könnte.

7.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin E in angereicherten Lebensmitteln

Entsprechend der Ausführungen des Arbeitskreises lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV (ALS, 1988; 1998) sollte ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der empfohlenen Tagesverzehrsmenge die dreifache Menge der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr (entsprechend **36 mg**) nicht überschreiten. Aufgrund der bestehenden Wissenslücken und zwecks Vorbeugung einer Kumulierung hoher Vitamindosen aus verschiedenen Produkten hält es das BfR für sinnvoll, dass bei angereicherten Lebensmitteln ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der zu erwartenden Tagesverzehrsmenge die einfache Menge des Schätzwertes (**15 mg**) nicht überschreiten sollte.

Da die Versorgungslage der deutschen Bevölkerung als weitgehend gesichert angesehen werden kann, ergibt sich zunächst keine Notwendigkeit für eine Fortifizierung aus ernährungsphysiologischen Gründen. Auch sollten unkontrollierte Fortifizierungen zum Schutz vor Imbalancen vermieden werden. Aufgrund der Abhängigkeit des Vitamin-E-Bedarfs von der Menge der zugeführten Polyenfettsäuren könnte die Anreicherung polyenfettsäurehaltiger, aber Tocopherol-armer Lebensmittel sinnvoll sein. Die unterschiedliche biologische Aktivität der verschiedenen Vitamere sollte berücksichtigt werden.

7.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen bieten sich folgende Handlungsoptionen an:

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis mit einer Höchstmenge von maximal 36 mg Vitamin E (α -TÄ) pro empfohlener Tagesdosis

Vorteile: Unter der bisher bestehenden Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Der Wert orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem "Dreifachen" der DGE-Empfehlungen aus dem Jahr 1991.

Nachteile: Angereicherte Lebensmittel werden in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt, so dass je nach Lebensmittelauswahl und Ernährungsgewohnheiten die Vitamin-E-Zufuhr eine Größenordnung erreichen könnte, unter der bereits ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben wurde. Daher kann ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für die Personen, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien vom Cumarintyp einnehmen.

- b) Beschränkung der Höchstmenge auf das Einfache der Referenzwerte mit einer Höchstmenge von maximal 15 mg Vitamin E (α -TÄ) pro empfohlener Tagesdosis

Vorteile: Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem von der DGE im Jahr 2000 genannten Schätzwert für eine angemessene Zufuhr. Es liegen keine konkreten Hinweise auf bestimmte Risiken bzw. nachteilige Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln vor.

Nachteile: Es sind keine Nachteile erkennbar.

- c) Beschränkung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen:

Abhängigkeit der Anreicherung vom Polyenfettsäuregehalt des Lebensmittels

Vorteile: Da die Versorgungslage der deutschen Bevölkerung als weitgehend gesichert angesehen werden kann, ergibt sich zunächst keine Notwendigkeit für eine Forti-

fizierung aus ernährungsphysiologischen Gründen. Einer unkontrollierten Fortifizierung, die mit dem Risiko einer Imbalanz behaftet sein kann, könnte weiter vorgebeugt werden. Eine Kopplung der Vitamin-E-Anreicherung an den Polyenfettsäuregehalt des Lebensmittels ist aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungslage in Deutschland wären im Hinblick auf den vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutz keine Nachteile oder Risiken zu erwarten.

Nachteile: Es sind keine Nachteile erkennbar; allerdings wären weitere spezielle Regelungen erforderlich.

Bei zunehmender Verwendung von Vitamin E in Nahrungsergänzungsmitteln sowie zum Zwecke der Lebensmittelanreicherung können sich jedoch Dosen ergeben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sein können, insbesondere bei Verbrauchern mit Blutgerinnungsstörungen oder durch Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten. Daher ist aus Sicht des BfR mit der Verwendung von Vitamin E ein mäßiges Risiko für unerwünschte Wirkungen verbunden.

Von den genannten Handlungsoptionen werden für Nahrungsergänzungsmittel Option b) (15 mg/Tagesdosis) und für angereicherte Lebensmittel Option b) (15 mg/Tagesverzehrsmenge) in Kombination mit Option c) (ggf. Beschränkung des Vitaminzusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen) empfohlen.

7.5 Literatur

ALS (1988) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger des Länder und des Bundesgesundheitsamtes. Bundesgesundhbl. 10: 392-400.

ALS (1998) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger des Länder und des BgVV. 3. Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157-163.

ATBC Study Group (1994) Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med. 330: 1029-1035.

Bässler K-H, Grün E, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.

BGA (1994) Monographie: Vitamin E (Tocopherole und deren Ester). BAnz 46 (Nr. 17) vom 26.01.1994, S. 672.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Biesalski HK (1995) Antioxidative Vitamine in der Prävention. Dt. Ärztebl. 92: 1316-1321 (A).

BPI (2004) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Rote Liste 2004, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV, Aulendorf.

Brown KM, Morrice PC, Duthie GG (1997) Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. Am. J. Clin. Nutr. 65: 496-502.

Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU (1998) Human plasma and tissue α -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. Am. J. Clin. Nutr. 67: 669-684.

Chow CK (2001) Vitamin E. In: Handbook of Vitamins. 3. Edition, revised and expanded. RB Rucker, JW Suttie, DB McCormick, LJ Machlin (Eds.) Chapter 4. Marcel Dekker, Inc., New York, p. 165-197.

- Corrigan JJ, Ulfers LL (1981) Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 1701-1705.
- CSHPF - Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (1995) Opinion on the safety limits in the dietary consumption of vitamins and certain minerals; Session of 12 September 1995. In: *Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux*; Ministère de l'Économie et des Finances, Direction générale de la Concurrence, de la consommation et de la Répression des Fraudes, Ministère du Travail et des Affaires sociales, Direction générale de la Santé, Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de l'Alimentation, Direction générale de l'Alimentation, p. 129-141.
- DGE (Hrsg.) (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. 5. Überarbeitung. Umschau-Verlag, Frankfurt/Main.
- DGE (Hrsg.) (1996) Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- FAO/WHO (1987) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Meeting (30th: 1986: Rome): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series: 21. Cambridge University Press.
- FNB (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington, DC, p. 186-283, <http://www.nap.edu/catalog/9810.html>.
- FSA (2001) Food Standards Agency. Expert Group on vitamins and minerals. Review of Vitamin E - revised version. EVM/00/13. revised, July 2002, <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-00-13r.pdf>.
- FSA (2003) Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk assessment - Vitamin E. p. 145-153. London, May 2003. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_e.pdf.
- Garewal HS, Diplock AT (1995) How "safe" are antioxidant vitamins? *Drug Safety* 13: 8-14.
- Gaßmann B (1997) Vitamin E. *Ernährungs-Umschau* 44: 63-66.
- Graat JM, Schouten EG, Kok FJ (2002) Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. *JAMA* 288: 715-721.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 23-33.
- Hemilä H, Vitramo J, Albanes D, Kaprio J (2003) Physical activity and the common cold in men administered vitamin E and β -carotene. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35: 1815-1820.
- Herbert V (1994) Antioxidants, Pro-oxidants, and their effects. *JAMA* 272: 1659.
- Horwitt MK (2001) Critique of the requirement for vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 1003-1005.
- Jandak J, Steiner M, Richardson PD (1989) Alpha-Tocopherol, an effective inhibitor of platelet adhesion. *Blood* 73: 141-149.
- Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN (2001) γ -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 714-722.
- Kappus H, Diplock AT (1992) Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic. Biol. Med.* 13: 55-74.

- Liede KE, Haukka JK, Saxen LM, Heinonen OP (1998) Increased tendency towards gingival bleeding caused by joint effect of alpha-tocopherol supplementation and acetylsalicylic acid. *Ann. Med.* 30: 542-546.
- Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) Die Ernährung in Deutschland 1998. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2: S200-S206.
- Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ (1998) Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 311-318.
- Meyers DG, Maloley PA, Weeks D (1996) Safety of antioxidant vitamins. *Arch. Intern. Med.* 156: 925-935.
- Morris CD, Carson S (2003) Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 139: 56-70.
- NN (1999) α -Tocopherol. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch. Band II/6, Monographien S-Z, Darreichungsformen, T 51. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn, 11. Lieferung.
- SCF (1992) Scientific Committee on Food. Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food: Nutrient and Energy intakes for the European community. Thirty-first series.
- SCF (1996) Scientific Committee for Food. Opinion on the calculation of vitamin E content in infant formulae and follow-on formulae (expressed on 7 June 1996). CS/NUT/IF/12-Final June 1996.
- SCF (2003) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E (expressed on 4 April 2003). SCF/CS/NUT/UPPLEV/31 Final 23 April 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out195_en.pdf.
- Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.
- VERA-Schriftenreihe (1992) Band IV: Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, H-J Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- VERA-Schriftenreihe (1995) Band XI: Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, H-J Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ (2003) Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 361: 2017-2023.
- Volkert D, Schlierf G (1995) Vitamin E. *Dtsch. med. Wochenschr.* 120: 1486-1487.
- von Bruchhausen F et al. (Hrsg.) (1994) DL- α -Tocopherol. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Stoffe P-Z. 5. Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg.

8 Risikobewertung von Vitamin K

8.1 Zusammenfassung

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis vor auf einen unzureichenden Versorgungsstatus an Vitamin K, ausgenommen bei Neugeborenen und gestillten Säuglingen. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten und validierte Biomarker (Versorgungskategorie 2). Für Vitamin K besteht nach Einschätzung des BfR bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln generell ein geringes gesundheitliches Risiko für unerwünschte Effekte. Als eine Risikogruppe gelten jedoch Patienten mit bestimmten Medikamenten (Antikoagulanzen) aufgrund der möglichen lebensgefährlichen Komplikationen nach unkontrollierter Vitamin-K-Zufuhr, insbesondere bei Mengen über 250 µg/Tag. Als sicher im Hinblick auf gesundheitlich unerwünschte Interaktionen mit diesen Blutgerinnungshemmern wird eine Menge von 100 µg/Tag erachtet.

Das BfR empfiehlt deshalb aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes für Nahrungsergänzungsmittel eine Höchstmenge von 80 µg, bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis und für angereicherte Lebensmittel ebenfalls eine Höchstmenge von 80 µg in der empfohlenen Tagesverzehrmenge festzulegen. Bei diesen ernährungsphysiologisch am Bedarf orientierten Vitamin-K-Mengen sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Ein Warnhinweis für bestimmte Risikogruppen ist nicht erforderlich. Anderenfalls müssten aufgrund von möglichen Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten höher dosierte Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel einen Warnhinweis tragen. Ein Nutzen höherer Dosen ist bei gesunden Personen bislang nicht belegt.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr 60-80 µg/Tag		
Zufuhr [µg/Tag]	m	w
Median	? *	? *
P 2,5	? *	? *
P 97,5	? *	? *
	* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert; Datenbasis nicht ausreichend	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	80 µg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	80 µg/Tagesverzehrmenge	

8.2 Nährstoffbeschreibung

8.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Vitamin K (CAS-Nr. 12001-79-5) ist keine einheitliche Substanz, sondern umfasst eine Gruppe von Substanzen mit 2-Methyl-1,4-Naphthochinon als gemeinsamem Grundgerüst. Es gibt zwei natürliche Vitamin-K-Quellen: das in grünen Pflanzen vorkommende *Phyllochinon* (Vitamin K₁) (CAS-Nr. 84-80-0) und das von Darmbakterien gebildete *Menachinon* (Vitamin K₂) (CAS-Nr. 11032-49-8) mit unterschiedlich langen Seitenketten (MK-n). Biologisch wirksam sind auch das synthetische *Menadion* (Vitamin K₃) (CAS-Nr. 58-27-5) sowie dessen in ein 1,4-Dibutytrat überführtes Hydrochinon *Menadiol* (Vitamin K₄) (CAS-Nr. 481-85-6). Alle diese Verbindungen sind fettlöslich, nur Salze des Menadions sind wasserlöslich (Gaßmann, 1999).

Lebensmitteln dürfen nur Phyllochinon (Vitamin K₁) und Farnochinon (Vitamin K₂) zugesetzt werden (ZVerkV, Anl. 2, Liste 11), wobei überwiegend Phyllochinon verwendet wird. In Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist die Anwendung von Menadion (Vitamin K₃ und Vitamin-K-Analoga) wegen der aufgetretenen Nebenwirkungen nicht mehr zu vertreten (BGA, 1989). Die in der Tierernährung nach geltendem Futtermittelrecht außer Vitamin K₁ eingesetzten Vitamin-K-aktiven Verbindungen Menadion-Natriumbisulfit (CAS-Nr. 130-37-0), Menadion-Pyrimidin-Bisulfit (CAS-Nr. 14451-99-1) und Menadion-Nicotinsäureamid-Bisulfit (CAS-Nr. 73581-79-0) stellen keine Gefährdung der Zieltierart und keine Gefährdung der Gesundheit des Anwenders oder des Verbrauchers dar (BfR, 2004). In der Richtlinie 2001/15/EG der EU über Stoffe, die für Lebensmittel, die für besondere Ernährungszwecke bestimmt sind, und der Richtlinie 2002/46/EG für Nahrungsergänzungsmittel ist von den genannten Verbindungen nur Phyllochinon bzw. Phyllochinon (Phytomenadion) aufgeführt. Dies gilt auch nach dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) für den Zusatz zu Lebensmitteln zum Zweck der Anreicherung.

8.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Das fettlösliche Vitamin K₁ wird vorzugsweise im Jejunum und Ileum in Anwesenheit von Gallensäuren und Pankreaslipase durch Mizellenbildung in einem aktiven Vorgang absorbiert. Nahrungsfett begünstigt die Absorption. Die Bioverfügbarkeit des Phyllochinon aus Gemüse beträgt nicht mehr als 20% im Vergleich zu freiem Phyllochinon aus Supplementen (FNB, 2002; Garber et al., 1999; Schurgers et al., 2004). Im Blut wird Vitamin K an Lipoproteine, besonders an die VLDL-Fraktion, gekoppelt transportiert. Vitamin K wird vor allem in der Leber angereichert, in geringerem Maße auch in Nebennieren, Lunge, Knochenmark, Nieren und Lymphknoten. Unklar ist die Rolle eines spezifischen Menachinons (MK-4), das sowohl aus Menadion als auch Phyllochinon im Organismus gebildet werden kann. Der Gehalt an MK-4 ist im Pankreas, Speicheldrüsen, Gehirn und Sternum höher als der von Phyllochinon. Normalerweise werden ca. 40-50% der absorbierten Menge an Vitamin K₁ über die Galle teilweise als konjugierte und wasserlösliche Abbauprodukte mit den Faeces und ca. 20% über den Urin ausgeschieden. Der Gesamtkörperpool ist klein (70-100 µg bzw. 155-200 nmol) und hat einen raschen Turnover (etwa 24 Stunden) (Ferland, 2001; FNB, 2002). Unklar ist der Mechanismus der Absorption und der Verwertung von bakteriell gebildeten Menachinonen (Vitamin K₂) im menschlichen Organismus. Ein indirekter Beleg für die Absorption der bakteriellen Menachinone ist deren Gehalt in der menschlichen Leber. Ihr Beitrag an der Vitamin-K-Versorgung des Menschen ist jedoch fraglich und eher gering (Conly et al., 1994; Ichihashi et al., 1992; Schurgers et al., 1999; Shearer, 1995; Suttie, 1995).

Funktionen: Vitamin K₁ ist wirksam als Coenzym bei der Synthese der biologisch aktiven Form von einer Reihe von Proteinen, die vor allem an der Regulation der Blutgerinnung und der Knochenmineralisation beteiligt sind. Es ist dabei erforderlich für die Carboxylierung spezifischer Glutaminsäurereste in einer Reihe von Proteinen zu γ -Carboxyglutaminsäure (Gla)-Resten. In dieser Weise entstehen durch posttranslationale Modifizierung aus Vorstufen die Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, IX und X, die Plasmaproteine C, S und Z und die 3 Gla-Proteine in den Osteoblasten des Knochens: Osteocalcin, MGP (matrix-Gla-protein) und Protein S sowie weitere, weniger gut charakterisierte Proteine in Niere (Nephrocalcin), Milz, Pankreas und anderen Geweben. Am besten ist die Funktion der Gerinnungsfaktoren sowie des Osteocalcins aufgeklärt, während die physiologische Bedeutung der anderen calciumbindenden Proteine weniger gut bekannt ist (Berkner, 2000; Booth und Mayer, 1997; Ferland, 1998; Gaßmann, 1999). Ohne Vitamin K liegen diese Proteine als unwirksame A-carboxy-Vorstufen, früher PIVKA (Protein induced by Vitamin K absence or antagonist) genannt, vor. Bei der Carboxylierungsreaktion wird Hydrochinon gleichzeitig zu Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert, das durch eine Epoxidreduktase in natives Vitamin K (Chinon) zurückverwandelt wird. Vitamin-K-Antagonisten, wie z.B. Coumarine, können diese Reaktion

hemmen, was zu einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren führt und dadurch zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit (Thrombose- oder Infarktprophylaxe).

Bedarf: Da beim Gesunden ein ernährungsbedingter Vitamin-K-Mangel nicht vorkommt und aussagekräftige experimentelle Untersuchungen zum Vitamin-K-Bedarf fehlen, existieren nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr an Vitamin K. Unter Bezug auf den Plasmathrombinspiegel wird für alle Altersgruppen jenseits des Neugeborenenalters eine adäquate tägliche Vitamin-K-Zufuhr von 1 µg/kg Körpergewicht empfohlen. Bei neugeborenen Säuglingen besteht, bevor sich eine Darmflora angesiedelt hat, ein besonderer Bedarf. Es werden deshalb bei Säuglingen bis zum 4. Monat 4 und danach 10 µg/Tag als angemessene Zufuhr betrachtet. Für Kinder von 1 bis unter 15 Jahre gelten 15-50 µg/Tag als ausreichend. Ab 15 Jahren werden für Frauen 60-65 und für Männer 70-80 µg/Tag angegeben. Ein Mehrbedarf in der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht gesehen (D-A-CH, 2000; SCF, 1993). Die epidemiologisch nachgewiesenen Beziehungen zwischen dem Vitamin-K-Versorgungszustand und der Knochendichte bzw. einem erhöhten Risiko für Osteoporose und/oder Arteriosklerose sind wissenschaftlich nicht hinreichend belegt, um dies in die Bedarfseinschätzung mit einzubeziehen. Hierzu sind weitere Studien mit validierten Biomarkern erforderlich, um einen möglichen höheren Bedarf für optimales Knochenwachstum nachzuweisen (Binkley et al., 2000; Booth et al., 2003 a; b; Booth und Suttie, 1998; Feskanich et al., 1999; Jie et al., 1996; Schaafsma et al., 2000; Weber, 2001). Jedoch liegen die Adequate Intakes (AI) der neuen amerikanischen Empfehlungen mit 90-120 µg pro Tag für Frauen bzw. Männer höher als die neuen D-A-CH-Referenzwerte (FNB, 2002).

8.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Vitamin K₁ kommt reichlich in grünen Gemüse vor (100-750 µg/100 g). Weitere Quellen sind Fette und Öle (50-200 µg/100 g), Leber, Muskelfleisch, Milch und Milchprodukte, Eier (0,5-15 µg/100 g), Getreide und Früchte (0,1-3 µg/100 g). In tierischen Lebensmitteln überwiegt der Gehalt an MK-4, das durch Umwandlung von Menadion bzw. Phyllochinon im Organismus entsteht (Schurgers et al., 1999).

Säuglingsanfangsnahrungen und bilanzierte Diäten enthalten mindestens 4 µg bzw. 3,5 µg Vitamin K₁/100 kcal. Einige Nahrungsergänzungsmittel enthalten auch Vitamin K (ca. 30 µg pro empfohlene Tagesverzehrmenge).

Eine weitere Quelle ist das von verschiedenen gram-positiven Bakterien im Darm gebildete *Menachinon* (Vitamin K₂) mit unterschiedlich langen Isoprenresten (MK-n). Die meisten Menachinone enthalten 6-10 Isoprenreste (Basu und Dickerson, 1996; Bentley und Meganathan, 1982).

Arzneimittel: Vitamin-K-haltige Arzneimittel sind apothekenpflichtig. Sie werden in fixer Kombination als Multivitaminpräparate mit einer oralen Dosis von 50-150 µg/Tag zur Prophylaxe und Therapie von Mangelzuständen, wenn der Bedarf an Vitaminen durch geeignete Ernährung nicht gedeckt werden kann, angeboten. Für die therapeutische Anwendung einer fixen Multivitamin-Kombination muss Vitamin K nicht zwingend vorhanden sein, da für die therapeutische Indikation dieses Vitamins höhere Dosen und eine gezielte Überwachung erforderlich werden (BfArM, 1995; BGA, 1989). Für die therapeutische Anwendung stehen Einzelvitamine zur Verfügung, wobei bei leichteren Vitamin-K-Mangelblutungen orale Dosen von 1-5 mg bei Säuglingen und Erwachsenen angewendet werden, bei lebensbedrohlichen Blutungen werden 1-10 mg Vitamin K₁ intravenös gegeben (Bässler et al., 2002; BGA, 1989).

Versorgungszustand: Es gibt aus Deutschland keine repräsentativen Daten über die Aufnahme von Vitamin K₁ aus der Nahrung. Grund dafür ist mit das Fehlen von ausreichenden Daten über den Vitamin-K-Gehalt von Lebensmitteln (Jakob und Elmadfa, 2000). Es ist

schwierig, die dem Körper zugeführte gesamte Vitamin-K-Menge zu kontrollieren, da außer den mit der Nahrung aufgenommenen Mengen auch das von den Darmbakterien gebildete Vitamin K₂ zumindest teilweise im Dickdarm durch passive Diffusion absorbiert werden kann (Suttie, 1995).

In der Rotterdam Study wurde bei älteren Menschen (n=5435) in den Niederlanden eine durchschnittliche Aufnahme von Vitamin K₁ bzw. von langkettigen Menachinonen (MK-n) von 249 bzw. 21 µg/Tag berechnet (Schurgers et al., 1999). Daten aus 11 verschiedenen Studien in den USA zeigen, dass die durchschnittliche Vitamin-K₁-Aufnahme bei jungen Erwachsenen ca. 80 µg/Tag und bei älteren Erwachsenen (>55 Jahre) ca. 150 µg/Tag beträgt (Booth und Suttie, 1998).

Für das Vereinigte Königreich wurde anhand des vorläufigen Vitamin-K₁-Gehaltes von Lebensmitteln eine Vitamin-K₁-Aufnahme von 68 µg/Person/Tag geschätzt (Food Standards Agency, 2001). In einer nationalen Erhebung an älteren britischen Personen (>65 Jahre) wurde ebenfalls anhand von Lebensmitteltabellen eine durchschnittliche Aufnahme an Vitamin K₁ von 65 µg/Tag geschätzt. 60% der Gesamtaufnahme stammte aus Gemüse und nur 0,5% aus Nahrungsergänzungsmitteln. 59% der Teilnehmer hatten eine Zufuhr, die unter der gegenwärtig als angemessen empfohlenen Zufuhrmenge von 1 µg/kg Körpergewicht lag. Dabei war die Vitamin-K₁-Aufnahme älterer Personen aus Schottland oder dem Norden Großbritanniens niedriger als derjenigen Personen, welche im Süden von England leben, wofür insbesondere der unterschiedliche Gemüseverzehr verantwortlich war. Die Plasmakonzentrationen an Phyllochinon korrelierten positiv mit der Phyllochinonaufnahme. Auch war die Konzentration dieses Biomarkers von der Jahreszeit abhängig, wobei im Herbst und Winter niedrigere Werte gemessen wurden als im Frühjahr und Sommer. Unterschiede im gewichteten geometrischen Mittelwert fanden sich zwischen frei lebenden älteren Personen und solchen aus Alters- bzw. Pflegeheimen (0,36 versus 0,24 nmol/L, p<0,001) (Thane et al., 2002a; b).

8.3 Risikocharakterisierung

8.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Beeinträchtigungen der Gesundheit durch Vitamin K aus der Nahrung oder aus Supplementen sind bisher nicht beobachtet worden. An Mäuse, Hühner und Ratten intraperitoneal oder oral verabreichte Dosen von bis zu 25 g Phyllochinon/kg Körpergewicht zeigten keinerlei Nebenwirkungen. Aus den wenigen Studien sind uns keine Hinweise auf ein mutagenes und cancerogenes Risiko von Vitamin K₁ bekannt (FNB, 2002; Food Standards Agency, 2001). Allerdings haben Injektionen von Vitamin K₁ von Tag 6 bis Tag 11 der Trächtigkeit bei Mäusen teratogene Effekte hervorgerufen (Roche, 2001a).

Es sind relativ wenige toxische Reaktionen von Vitamin K₁ beim Menschen beobachtet worden. In seltenen Fällen können allergische Hautreaktionen auftreten sowie krampfartige Schmerzen, Tachykardie, Rhythmusstörungen und Zyanose als Nebenwirkungen nach intravenöser Gabe von großen Dosen beobachtet werden (BGA, 1989; Deutsch, 1966). Diese geringe Anzahl von Fällen ist mit auf die Tatsache zurückzuführen, dass Vitamin K nicht in OTC-Präparaten zur Verfügung steht, ausgenommen, dass es in Multivitaminpräparaten enthalten ist und dass es allgemein nur für spezifische Indikationen eingesetzt wird. Hinzu kommt, dass Vitamin K selten über längere Dauer verabreicht wurde, so dass keine Langzeitbeobachtungen an Menschen vorliegen (Food Standards Agency, 2001).

In einer Studie wurde bei Kindern ein erhöhtes Krebsrisiko nach intramuskulärer Gabe von Vitamin K festgestellt (Golding et al., 1992). Es wurde jedoch kein erhöhtes Risiko bei Kindern beobachtet, die orale Gaben an Vitamin K erhielten, so dass diese Befunde von begrenzter Relevanz für den UL sind, der auf Daten aus oraler Zufuhr basiert. Der geäußerte

Verdacht eines Zusammenhanges zwischen intramuskulärer – nicht aber oraler – Vitamin-K-Prophylaxe und Krebs im Kindesalter wurde in weiteren Studien nicht bestätigt werden (Ansell et al., 1996; Ekelund et al. 1993; Göbel und von Kries, 1997; Parker et al., 1998; von Kries et al., 1996).

Es ist nicht möglich anhand der vorliegenden Daten, eine quantitative Risikoabschätzung vorzunehmen, so dass kein **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) identifiziert und kein numerischer **Tolerable Upper Intake Level (UL)** für Vitamin K abgeleitet werden konnten (FNB, 2002; SCF, 2003).

8.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Vitamin-K-Mangelercheinungen können entweder durch einen echten Mangel an Vitamin K (z.B. alimentär oder resorptiv) oder bei der therapeutischen Anwendung bestimmter Medikamente durch Blockade des Vitamin-K-Zyklus hervorgerufen werden (Bässler et al., 2002; Elmadfa und Leitzmann, 1998):

- Unzureichende Zufuhr
(z.B. bei Patienten mit Essstörungen wie Bulimia nervosa und bei parenteraler Ernährung ohne ausreichende Substitution);
- Mangelhafte Absorption und Verwertung
(z.B. bei Malabsorption infolge gastrointestinaler Erkrankungen oder herabgesetzter Verwertung bei Leberzirrhose und Cholestase);
- Gestörter Transport
(z.B. durch Lymphabflussstörungen oder zu wenig Carrierprotein (VLDL));
- Blockade des Vitamin-K-Zyklus
 - Hemmung der Vitamin-K-Epoxid- und -Chinon-Reduktase durch Antikoagulanzen
 - Hemmung der Vitamin-K-Carboxylase und -Epoxid-Reduktase durch Antibiotika
 - Hemmung der Reduktasen durch hohe Salicylatdosen
 - Hemmung der Carboxylase durch hohe Dosen von Vitamin A und E.

Als klinisches Zeichen eines Vitamin-K-Mangels gilt der Nachweis von unwirksamen Acarboxy-Vorstufen der Gerinnungsfaktoren (PIVKA) und eine Verlängerung der Prothrombinzeit sowie in schweren Fällen, das Auftreten von Blutungen.

Nach einer gemischten Kost ist beim gesunden Erwachsenen nicht mit einer Unterversorgung oder Mangel an Vitamin K zu rechnen. Ein marginaler Vitamin-K-Mangel ließ sich beim Erwachsenen experimentell durch alimentäre Restriktion (<10 µg Phyllochinon/Tag) erzeugen, bei dem es zu einem signifikanten Anstieg der Prothrombinzeit kam, welcher aber noch im Normbereich lag. Aus diesen Daten wurde ein Bedarf von 1 µg Vitamin K₁/kg Körpergewicht und Tag abgeleitet (Suttie et al., 1988; Udall, 1965).

Da Vitamin K in der Nahrung weit verbreitet ist und auch über die Darmbakterien zur Verfügung gestellt wird, ist ein Vitamin-K-Mangel im allgemeinen sekundär auf chronische gastrointestinale Erkrankungen (z.B. M. Crohn) oder durch Interaktionen mit Medikamenten, insbesondere bei längerfristiger Medikation von Antibiotika (z.B. Ampicillin, Cephalosporine oder Tetracycline) oder im Rahmen der Thrombose- oder Infarktprophylaxe infolge Überdosierung von Antikoagulanzen (Cumarinderivaten wie z.B. Marcumar) zurückzuführen (Bechtold und Andrassy, 1988; Elmadfa und Leitzmann, 1998). Beim so genannten fetalen Warfarin-Syndrom von Kindern, deren Mütter in der Frühschwangerschaft mit Cumarinderivaten behandelt wurden, kommt es zu Skelettdeformitäten und Hörschäden bei den Kindern infolge

Störungen der Ossifikation durch Hemmung der Osteocalcinbildung. Außerdem können hämorrhagische Hirnblutungen bei den Neugeborenen auftreten (Hall et al., 1980).

Das Risiko des Vitamin-K-Mangels ist bei Neugeborenen und gestillten Säuglingen besonders hoch (Greer, 1995; Shearer, 1992; von Kries et al., 1985). Ursachen dafür sind der geringe Vitamin-K-Transfer durch die Plazenta, die anfangs zu vernachlässigende bakterielle Vitamin-K-Synthese im Darm ("sterile gut"). Außerdem ist die unreife Leber noch nicht in der Lage, ausreichende Mengen an Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren. Der niedrige Vitamin-K-Gehalt der Muttermilch (ca. 0,5 µg/100 ml) begünstigt einen Vitamin-K-Mangel, insbesondere wenn in den ersten Tagen zu wenig getrunken wird. Auch mit industriell hergestellten Säuglingsanfangsnahrungen (Vitamin-K-Gehalt nach der DiätVO mindestens 4 µg/100 kcal) ernährte Neugeborene sind gefährdet, wenn die Ernährung nicht am ersten Lebenstag beginnt. Es kann schon in den ersten Tagen zu Blutungen kommen (klassischer Morbus haemorrhagicus neonatorum). Problematischer sind die späten Blutungen nach 1-3 Monaten, insbesondere wenn es zu schweren Hirnblutungen kommt. Besonders gefährdet sind Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Medikamente gegen Epilepsie bzw. Mittel zur Blutverdünnung eingenommen haben. Der niedrige Vitamin-K-Gehalt der Muttermilch trägt auch zum Entstehen der Blutungen bei (Sutor et al., 1983; von Kries et al., 1985;). Deshalb wird eine orale Gabe von 2 mg Vitamin K direkt nach der Geburt empfohlen sowie je einmal in den ersten beiden Lebensmonaten. Die Gabe erfolgt im Rahmen der gesetzlich empfohlenen U1 bis U3. Eine ausreichende Vitamin-K-Prophylaxe zur Prävention später Vitamin-K-Mangelblutungen ist nach wie vor erforderlich (Ernährungskommission, 1995). Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Vitamin-K₁-Supplementierung der Mutter während der Stillzeit von Vorteil ist für den Säugling, da der Gehalt der Muttermilch sowohl an Phyllochinon als auch MK-4 erhöht wurde (Greer et al., 1997; Thijssen et al., 2002).

Interaktionen mit Medikamenten treten außer bei Antikoagulanzen aus der Gruppe der Coumarine auch nach hohen Dosen von Salicylaten auf (Elmadfa und Leitzmann, 1998). Eine zu hohe Dosis an Vitamin K (500 µg und höher) kann die blutgerinnungshemmende Wirkung von Coumarinen (Marcumar, Warfarin) für Tage beseitigen und somit die Thrombosegefahr erhöhen (Geil, 1954; Shetty et al., 1993). Bei einer Vitamin-K-Aufnahme von mehr als 250 µg/Tag über die normale Ernährung sind höhere Dosen an Coumarinen (Warfarin) zur Einstellung des INR (International Normalized Ratio) / Quick-Wertes erforderlich, um einer erhöhten Thrombosegefahr entgegen zu wirken (Lubetsky et al., 1999). Jedoch gibt es auch Fallberichte von empfindlichen Patienten mit niedrigem Vitamin-K-Versorgungsstatus, bei denen schon wesentlich geringere Mengen von 25 µg/Tag in Form von Multivitaminpräparaten zu einer Interaktion führen (Kurnik et al., 2003). Die intra-individuelle Variabilität ist wahrscheinlich mit auf den Polymorphismus des Cytochrom P450 CYP2C9 zurückzuführen, da dieses Enzym für den Abbau von Warfarin verantwortlich ist (Khan et al., 2004). In systematischen Dosis-Wirkungsuntersuchungen an 12 gesunden Probanden, welche mit dem Coumarinderivat Acenocoumarol auf einen INR von 2,0 eingestellt waren und dann über 7 Wochen lang täglich ansteigende Dosen von 50, 100, 150, 200, 250, 300 bzw. 500 µg synthetisches Vitamin K₁ (in Tablettenform) erhielten, wurde als Schwellenwert eine Dosis von 150 µg/Tag ermittelt, bei der noch eine statistisch nachweisbare Erniedrigung des INR-Wertes festgestellt wurde. Als sicher im Hinblick auf gesundheitlich unerwünschte Interaktionen mit diesem blutgerinnungshemmenden Medikament wird eine Menge von 100 µg/Tag erachtet (Schurgers et al., 2004). Patienten unter Antikoagulantientherapie brauchen jedoch keine besondere Ernährungsweise oder Vitamin-K-arme Diät einhalten. Trotzdem sollte eine Änderung der Ernährungsweise, z.B. eine plötzliche Umstellung von einer "normalen" Ernährung auf eine sehr fettarme Kost oder auf eine Kost, die reich an Blattgemüse ist, möglichst vermieden werden bzw. sollte nur bei einer engmaschigen Überwachung der Gerinnungsparameter erfolgen. Auf eine Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, z.B. Vitamin-K-haltigen Multivitaminpräparaten ist unter Umständen zu verzichten bzw. deren Einnahme ist mit dem behandelten Arzt zu klären (BfArM, 1995; Booth und Centurelli, 1999; Großklaus, 1989; Roche, 2001b). Andererseits wird auch empfohlen, dass diese Patienten eine Kost mit einem kon-

stanten Vitamin-K-Gehalt bzw. Supplemente in der Größenordnung des ein- bis zweifachen Bedarfes einnehmen sollten (Booth et al., 1997; Khan et al., 2004). Man schätzt, dass bis zu 1 Million Menschen in Deutschland gerinnungshemmende Medikamente einnehmen (DGE, 2001).

Exzessive Mengen an Vitamin A und E erzeugen durch Hemmung der Carboxylase eine antagonistische Wirkung, so dass durch den relativen Vitamin-K-Mangel die Blutungszeit verlängert ist (Booth et al., 2004; Olson, 1984).

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis vor auf einen unzureichenden Versorgungsstatus an Vitamin K, ausgenommen bei Neugeborenen und gestillten Säuglingen. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten und validierte Biomarker (Versorgungskategorie 2).

8.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Eine Hypervitaminose K wurde bisher nicht beschrieben. Die Vitamine K₁ (Phytomenadion) und K₂ (Menachinon) sind selbst in hohen Dosen praktisch untoxisch. In seltenen Fällen können allergische Hautreaktionen auftreten. Die vereinzelt beschriebenen schockartigen Zwischenfälle bei hochdosierter intravenöser Anwendung sind nicht auf Vitamin K selbst, sondern auf den verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoff zurückzuführen. Präparate mit neuerer Galenik enthalten diesen Stoff nicht mehr, wodurch sich die intravenöse Verträglichkeit entscheidend verbessert hat (Bässler et al., 2002; BGA, 1989).

8.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin K

Ein UL für eine sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin K konnte bislang wegen fehlender Langzeitstudien nicht abgeleitet werden (FNB, 2002; SCF, 2003). Natürlich vorkommendes Vitamin K scheint bemerkenswert frei von toxischen Nebenwirkungen zu sein, wenn es oral sogar in Milligrammmengen aufgenommen wird. Es fehlen jedoch gut konzipierte, vergleichende Studien am Menschen mit ausreichender Anzahl, ausreichender Dauer und mit verschiedenen Dosierungen, um Aussagen zur Langzeitverträglichkeit machen zu können. Dies gilt insbesondere für die Erfassung von Nebenwirkungen bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen an Vitamin K, zumal der Ermessensspielraum bei der Nutzen/Risiko-Abwägung im Arzneimittelbereich weiter gefasst ist als im Lebensmittelbereich (Großklaus, 2000). Aus diesen Gründen bietet sich eine Orientierung an ernährungsphysiologischen Aspekten an. Dabei gilt für den Erwachsenen und beim älteren Kind eine Menge von 1 bis 2 µg/kg Körpergewicht und Tag als sicher und angemessen, beim Säugling etwa 10 bis 20 µg.

Die Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat in ihrem Berichtsentwurf festgestellt, dass aufgrund der unzureichenden Daten aus Untersuchungen an Menschen und Tieren kein Safe Upper Level (SUL) für Vitamin K festgelegt werden kann. Allerdings erachten die EVM Experten für Nahrungsergänzungsmittel eine Aufnahmemenge von 1 mg/Tag als sicher (so genannter Guidance level), bei der es nach ihrer Auffassung unwahrscheinlich ist, dass Nebenwirkungen auftreten würden. Aufgrund der unzureichend zur Verfügung stehenden Daten war es allerdings nicht möglich, einen Guidancewert für die Gesamtaufnahme zu erstellen (Food Standards Agency, 2003). Kritisch ist anzumerken, dass dieser sog. Guidance level aufgrund unzureichender Daten wesentlich unsicherer ist als ein SUL. Er sollte deshalb bei der Festlegung von Höchstmengen allenfalls als Richtwert betrachtet werden.

8.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin K in Nahrungsergänzungsmitteln

Weil bislang ein UL nicht abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel für eine definierte Höchstmenge für Vitamin K in Nahrungsergänzungsmitteln nicht anwenden.

Aufgrund der bestehenden Wissenslücken sollten die getroffenen Maßnahmen zur Festlegung von einheitlichen Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

8.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis d.h. der so genannten "Dreifach-Regel", so dass die dreifache empfohlene Tagesdosis (240 µg) bei Nahrungsergänzungsmitteln nicht überschritten werden sollte (BgVV, 1998).

Vorteile: Unter der bisherigen Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Die Obergrenze orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf. Ein Nutzen höherer Dosen ist bei gesunden Personen bislang nicht belegt.

Nachteile: Die vorgeschlagene Höchstmenge lässt sich wissenschaftlich nicht begründen. Es ist nicht auszuschließen, dass bei dieser geringen Menge nachteilige Interaktionen mit Antikoagulanzen auftreten können (Schurgers et al., 2004).

- b) Festlegung der zulässigen Tageshöchstmenge auf 1 mg entsprechend dem EVM-Vorschlag

Vorteile: Der Ermessensspielraum für Hersteller ist größer. Der vorgeschlagene Wert entspricht dem vorgeschlagenen Guidance Level im Vereinigten Königreich (Food Standards Agency, 2003).

Nachteile: Dieser sog. Guidance Level berücksichtigt nur die *gesamte* zusätzliche Zufuhr aus Nahrungsergänzungsmitteln. Es besteht ein erhebliches Risiko für Patienten unter einer Antikoagulantientherapie durch die Einnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln mit einer solchen Höchstmenge. Bei Dosen über 500 µg/Tag müsste dann in jedem Fall ein Warnhinweis vorgeschrieben werden, z.B. "enthält höhere Mengen an Vitamin K. Patienten unter Antikoagulantientherapie sollten erst ihren Arzt befragen!"

Wir vertreten allerdings die Auffassung, dass Dosen von 1 mg und höher arzneilichen Zwecken dienen und deshalb bei der Festlegung von Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln außer Betracht bleiben sollten.

- c) Festlegung der zulässigen Höchstmenge auf 250 µg entsprechend dem EVM-Vorschlag unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Berechnung.

Da für Vitamin K aufgrund der unzureichenden Daten kein UL festgelegt werden konnte, sollte mit einem gewissen Vorbehalt der sog. Guidance Level für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Vitamin K mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln in die vorgeschlagene Formel eingesetzt werden. Dabei ergibt sich folgender Wert:

$$\frac{1000 \mu\text{g}^* [\text{GL}] - 0 \mu\text{g}^{**} [\text{DINF}]}{4 [\text{MEF}]} = 250 \mu\text{g} [\text{TL}_{\text{NEM}}]$$

* EVM, 2002

** Der Wert Null ist hier einzusetzen, weil der Guidance Level nicht für die Aufnahme aus allen Quellen, sondern nur für die gezielte zusätzliche Zufuhr gilt.

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM

Vorteile: Die abgeleitete Höchstmenge gilt für den Zusatz in Supplementen (Einzelprodukten) und berücksichtigt damit auch die alimentäre Aufnahme aus gleichartigen Produkten. Sie liegt in der gleichen Größenordnung wie die der Option a).

Nachteile: Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die abgeleitete Höchstmenge jedoch mit Vorbehalt zu betrachten. Ein Risiko für nachteilige Interaktionen mit Antikoagulanzen lässt sich nicht ausschließen, so dass die Patienten vor Einnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln ihren Arzt befragen sollten (Schurgers et al., 2004).

- d) Festlegung der zulässigen Höchstmenge auf 80 µg, bezogen auf die vom Hersteller bezogene Tagesdosis

Die Höchstmenge wurde abgeleitet anhand der Ergebnisse der Dosis-Wirkungsuntersuchungen zur Ermittlung der sicheren Dosis an supplementiertem Vitamin K₁, bei der mit keiner signifikanten Interaktion bei der Einstellung der blutverdünnenden Wirkung von Antikoagulanzen zu rechnen ist (Schurgers et al., 2004). Der hierbei ermittelte Wert von 100 µg/Tag wurde durch einen Unsicherheitsfaktor (UF) von 1,2 geteilt, um die geringe Probandenzahl (n=12) bzw. inter-individuelle Variabilität zu berücksichtigen.

Vorteile: Diese Höchstmenge entspricht der einfachen Menge des Schätzwertes für eine angemessene Zufuhr von Vitamin K. Ein Warnhinweis für bestimmte Risikogruppen ist nicht erforderlich.

Nachteile: Keine.

8.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin K in angereicherten Lebensmitteln

Eine definierte Höchstmenge für Vitamin K in angereicherten Lebensmitteln lässt sich derzeit anhand der vorgeschlagenen Formel ebenfalls nicht ableiten. Eine undifferenzierte, hohe Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs verbietet sich wegen der Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln, insbesondere wenn es dadurch zu einer abrupten Umstellung der Ernährungsweise bzw. Vitamin-K-Zufuhr kommt. Nach EG-Recht wurden bislang Höchstmengen nur bei bilanzierten Diäten (20 µg/100 kcal) festgelegt.

8.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis, d.h. der so genannten "Dreifach-Regel", so dass bei der Anreicherung die dreifache empfohlene Tagesdosis (240 µg) in der empfohlenen Tagesverzehrsmenge des fortifizierten Lebensmittels nicht überschritten werden sollte (ALS, 1998).

Vorteile: Es liegen bereits Erfahrungen mit dieser Obergrenze zumindest bei bestimmten diätetischen Lebensmitteln vor. Einschränkend ist zu bemerken, dass keine Daten vorliegen, inwiefern diese Höchstmengen vom Hersteller ausgeschöpft wurden.

Nachteile: Angereicherte Lebensmittel werden in der Regel unkontrolliert verzehrt, so dass für Patienten unter einer Antikoagulanzenztherapie ggf. ein erhebliches Gesundheitsrisiko besteht. Deshalb ist bei solchen Vitamin-K-reichen, fortifizierten Lebensmitteln ein Hinweis auf mögliche Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten erforderlich.

- b) Als Alternative sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der empfohlenen Tagesverzehrmenge die einfache Menge des Schätzwertes für eine angemessene Zufuhr von Vitamin K (entsprechend 80 µg) nicht überschreiten.

Vorteile: Bei diesen ernährungsphysiologisch am Bedarf orientierten Vitamin-K-Mengen sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Ein Warnhinweis für bestimmte Risikogruppen ist nicht erforderlich.

Nachteile: Gegenüber der bisherigen Praxis ist der vorgeschlagene Höchstwert restriktiver.

- c) Beschränkung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen

Vorteile: Die freiwillige Anreicherung von bestimmten Lebensmittelgruppen dient dem vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutz. Aus ernährungsmedizinischer Sicht sollte sie ggf. nur auf diätetische Lebensmittel beschränkt bleiben, da beim Gesunden ein ernährungsbedingter Vitamin-K-Mangel nicht vorkommt.

Nachteile: Aus Gründen der Gleichbehandlung sind Wettbewerbsverzerrungen nicht auszuschließen, wobei allerdings der gesundheitliche Verbraucherschutz Vorrang hat.

Für Vitamin K besteht nach Einschätzung des BfR bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln generell ein geringes Risiko für unerwünschte Wirkungen.

Das BfR empfiehlt aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes für Nahrungsergänzungsmittel eine Höchstmenge von 80 µg, bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis (Option d) und für angereicherte Lebensmittel eine Höchstmenge von 80 µg in der empfohlenen Tagesverzehrsmenge (Option b) festzulegen. Ggf. sollte die Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen beschränkt werden (Option c).

8.5 Wissenslücken

- Es fehlen Daten über die chronische Toxizität von Vitamin K₁ an Tieren sowie Langzeitbeobachtungen an Menschen mit Dosen, die über den Adequate Intake Bereich hinausgehen, um Aussagen zur Langzeitverträglichkeit machen zu können.

- Es fehlen repräsentative Daten über die Aufnahme von Vitamin K aus der Nahrung und Nahrungsergänzungsmitteln in Deutschland. Hierzu wären auch mehr Informationen über die Verteilung und Bioverfügbarkeit von Vitamin K in Lebensmitteln erforderlich.
- Es besteht Forschungsbedarf, inwiefern ein subklinischer Vitamin-K-Mangel, der sich im Gerinnungssystem noch nicht bemerkbar macht, an der Entwicklung der Osteoporose beteiligt sein kann. Hierzu fehlen insbesondere validierte Biomarker des Knochenstoffwechsels. Klinische Interventionsstudien in Nordamerika und Europa werden in den nächsten Jahren dazu beitragen, diese offenen Fragen zu klären (FNB, 2002).

8.6 Literatur

- ALS (1998) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV. Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157-163.
- Ansell P, Bull D, Roman E (1996) Childhood leukaemia and intramuscular vitamin K: findings from a case-control study. *Br. Med. J.* 313: 204-205.
- Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena.
- Basu TK, Dickerson JWT (1996) In: *Vitamins in Human Health and Disease*. Cab International, Oxford, UK, p. 228-239.
- Bechthold H, Andrassy K (1988) Vitamin K und medikamenteninduzierte Hypothrombinämie. *Hämostaseologie* 8: 8-17.
- Bentley R, Meganathan R (1982) Biosynthesis of vitamin K (Menaquinone) in bacteria. *Microbiol. Rev.* 46: 241-280.
- Berkner KL (2000) The vitamin K-dependent carboxylase. 130: 1877-1880.
- BfArM (1995) Muster der Fach- und Gebrauchsinformation. Wasser- und fettlösliche Vitamine in fixer Kombination. Bundesanzeiger Nr. 166 vom 02.09.1995.
- BfR (2004) Einsatz von Vitamin K in der Tierernährung. Stellungnahme des BfR vom 15.01.2004.
- BGA (1989) Monographie zu Vitamin K₁ (Phytomenadion) und Vitamin K₃ und Vitamin-K-Analoga (Menadion und Menadion-Natriumbisulfit). Bundesanzeiger Nr. 59 vom 29.03.1989.
- BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. http://www.bgvv.de/cms/detail.php?template=internet_de_index_js.
- Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW (2000) Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 1523-1528.
- Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PWF, Cupples LA, Kiel DP (2003a) Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 512-516.
- Booth SL, Centurelli MA (1999) Vitamin K: A practical guide to the dietary management of patients on Warfarin. *Nutr. Rev.* 57: 288-296.
- Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M (1997) Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb. Haemost.* 77: 504-509.
- Booth SL, Golly I, Sachek JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, Blumberg JB (2004) Effects of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 143-148.

- Booth SL, Martini L, Peterson JW, Saltzman E, Dallal GE, Wood RJ (2003b) Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. *J. Nutr.* 133 Nr. 8: 2565-2569.
- Booth SL, Mayer J (1997) Skeletal functions of vitamin K-dependent proteins: not just for clotting anymore. *Nutr. Rev.* 55: 282-284.
- Booth SL, Suttie JW (1998) Dietary intake and adequacy of vitamin K1. *J. Nutr.* 128: 785-788.
- Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S (1994) The contribution of vitamin K₂ (menaquinones) produced by intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 915-923.
- D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage 2000, S. 95-99.
- Deutsch E (1966) Vitamin K in medical practice: Adults. *Vitamins and Hormones* 24: 665-980.
- DGE (2001) Vitamin K und Therapie mit Antikoagulantien. DGE-Info Beratungspraxis 04/2001. http://www.dge.de/Pages/navigation/fach_infos/dge_info/2001/bp0401.html.
- Ekelund H, Finnstroem O, Gunnarskog J, Kaellen B, Larsson Y (1993) Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *Br. Med. J.* 307: 89-91.
- Elmadfa I, Leitzmann C (1998) Ernährung des Menschen, Ullmer, 3. Auflage, Stuttgart.
- Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (1995) Vitamin K-Prophylaxe für Neugeborene. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 143: 93.
- Ferland G (1998) The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutr. Rev.* 56: 223-230.
- Ferland G (2001) Chapter 15. Vitamin K. In: Present Knowledge in Nutrition. Eight Edition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p.164-172.
- Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA (1999) Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 74-79.
- FNB (2002) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press. 2002. <http://www.nap.edu/catalog/10026.html>.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, Mai 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
- Food Standards Agency. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) (2001) Review of Vitamin K. EVM/01/09/P, London, 2001. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-01-09p.pdf>.
- Garber AK, Binkley NC, Krueger DC, Suttie JW (1999) Comparison of phylloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *J. Nutr.* 129: 1201-1203.
- Gaßmann B (1999) Vitamin K. Chemie, Vorkommen, Physiologie, Funktionen, Zufuhrempfehlungen. *Ernährungs-Umschau* 46: 457-459.
- Geil T (1954) Studies on the efficiency of vitamin K₁ in small doses as antidote against anti-coagulants of the dicoumarol type. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 6: 203-209.
- Göbel U, von Kries R (1997) Vitamin-K-Prophylaxe: Schutz vor Blutungen ohne Krebsrisiko möglich. *Dt. Ärztebl.* 94: A-3109-A-3113.

- Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M (1992) Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *Br. Med. J.* 305: 341-346.
- Greer FR (1995) Vitamin K deficiency and hemorrhage in infancy. *Clin. Perinatol.* 22: 759-777.
- Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW (1997) Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics* 99: 88-92.
- Großklaus R (1989) Ernährung unter Antikoagulanzen-Langzeittherapie. Vitamin-K-reiche Lebensmittel vom Speisezettel streichen? *Münch. med. Wschr.* 131: 18.
- Großklaus R (2000) Die Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln aus der Sicht des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes. *Ernährungs-Umschau* 47: 132-141.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM (1980) Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am. J. Med.* 68: 122-140.
- Ichihashi T, Takagishi Y, Uchida K, Yamada H (1992) Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats. 122: 506-512.
- Jakob E, Elmadfa I (2000) Rapid and simple HPLC analysis of vitamin K in food, tissues and blood. *Food Chemistry* 68: 219-221.
- Jie K-SG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JCM, Grobbee DE (1996) Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calif. Tissue Int.* 59: 352-356.
- Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali F (2004) Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br. J. Haematol.* 124: 348-354.
- Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H (2003) Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann. Pharmacother.* 37: 1603-1606.
- Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H (1999) Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb. Haemost.* 81: 396-399.
- Olson RE (1984) Function and metabolism of Vitamin K. *Arch. Rev. Nutr.* 4: 281-337.
- Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN (1998) Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study. *Br. Med. J.* 316: 189-193.
- Roche (2001a) Fachinformation Konakion®, Kaudragees, Stand: Januar 2001.
- Roche (2001b) Fachinformation Marcumar®, Stand: Mai 2001.
- SCF (1993) Scientific Committee on Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg.
- SCF (2003) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K (expressed on 4 April 2003) SCF/CS/NUT/UPPLEV/32/Final 24 April 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out196_en.pdf.
- Schaafsma A, Muskiet FAJ, Storm H, Hofstede GJH, Pakan I, Van der Veer E (2000) Vitamin D3 and vitamin K1 supplementation of Dutch postmenopausal women with normal and low bone mineral densities: effects on serum 25-hydroxyvitamin D and carboxylated osteocalcin. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 626-631.
- Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, Pols HAP, Hofman A, Witteman JCM, Vermeer C (1999) Nutritional intake of vitamin K₁ (phylloquinone) and K₂ (menaquinone) in the Netherlands. *J. Nutr. Environ. Med.* 9: 115-122.

Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stoecklin E, Vermeer C (2004) Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose response relationships in healthy subjects. *Blood*, prepublished online, DOI 10.1182/blood-2004-04-1525.

Shearer MJ (1992) Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev.* 6: 92-104.

Shearer MJ (1995) Vitamin K. *Lancet* 345: 229-234.

Shetty HGM, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA (1993) Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K₁. *Thromb. Haemost.* 647: 13-15.

Sutor AH, Pancochar H, Nierderhoff H, Pollmann H, Hilgenberg F, Palm D, Künzer W (1983) Vitamin-K-Mangelblutungen bei vier vollgestillten Säuglingen im Alter von 4 bis 6 Lebenswochen. *Dtsch. med. Wschr.* 108: 1635-1639.

Suttie JW (1995) The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 15: 399-417.

Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL (1988) Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 475-480.

Thane CW, Bates CJ, Shearer MJ, Unadkat N, Harrington DJ, Paul AA, Prentice A, Bolton-Smith C (2002b) Plasma phylloquinone (vitamin K₁) concentration and its relationship to intake in a national sample of British elderly people. *Br. J. Nutr.* 2002 87: 615-622.

Thane CW, Paul AA, Bates CJ, Bolton-Smith C, Prentice A, Shearer MJ (2002) Intake and sources of phylloquinone (vitamin K₁): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *Br. J. Nutr.* 87: 605-613.

Thijssen HHW, Drittij M-J, Vermeer C, Schoffelen E (2002) Menaquinone-4 in breast milk is derived from dietary phylloquinone. *Br. J. Nutr.* 87: 219-226.

Udall JA (1965) Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *J. Am. Med. Assoc.* 194: 107-109.

von Kries R, Goebel U, Hachmeister A, Kaletsch U, Michaelis J (1996) Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. *Br. Med. J.* 313: 199-203.

von Kries R, Goebel U, Shearer MJ, McCarthy PT (1985) Vitamin K deficiency in breast-fed infants. *J. Pediatr.* 107: 650-651.

Weber P (2001) Vitamin K and bone health. *Nutrition* 17: 880-887.

9 Risikobewertung von Vitamin B₁

9.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₁ weisen darauf hin, dass etwa ein Drittel der Frauen die empfohlene Zufuhr nicht erreicht. Suboptimale Versorgungszustände bis hin zum Mangel können insbesondere in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum auftreten. Anhand von validierten Biomarkern wurde jedoch nur bei einem geringen Teil der Bevölkerung ein suboptimaler Versorgungszustand festgestellt, während im allgemeinen die deutsche Bevölkerung ausreichend mit Vitamin B₁ versorgt ist (Versorgungskategorie 3).

Die Toxizität von Vitamin B₁ ist relativ gering, auch gibt es keine Berichte über Nebenwirkungen durch eine exzessive Aufnahme von Vitamin B₁ aus der Nahrung oder aus Supplementen. Ein UL konnte bislang nicht abgeleitet werden, weil es keine systematischen Dosis-Wirkungs-Studien mit Vitamin B₁ beim Menschen gibt.

Das gesundheitliche Risiko bei Verwendung von Thiamin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird aus Sicht des BfR als gering eingeschätzt (entsprechend Tabelle 2).

Das BfR empfiehlt, zur Verwendung von Vitamin B₁ in Nahrungsergänzungsmitteln eine Obergrenze von 4 mg pro Tagesverzehrsmenge nicht zu überschreiten. Diese Menge ist ernährungsphysiologisch vertretbar, und Nebenwirkungen sind bei dieser Menge nicht bekannt geworden und nicht zu erwarten. Sie kann außerdem damit begründet werden, dass die deutsche Bevölkerung im allgemeinen ausreichend mit Vitamin B₁ versorgt ist, bei oraler Applikation höherer Thiaminmengen eine relative Abnahme der Bioverfügbarkeit zu verzeichnen ist und zudem kein zusätzlicher Nutzen höherer Zufuhrmengen belegt ist.

Für die Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitamin B₁ empfehlen wir, in der zu erwartenden Tagesverzehrsmenge eines Lebensmittels die einfache Menge der Zufuhrempfehlung nicht zu überschreiten. In dieser Empfehlung ist eine mögliche Nährstoffkumulation durch den Verzehr verschiedener angereicherter Lebensmittel ebenso berücksichtigt, wie die Tatsache, dass eine über den Bedarf hinausgehende Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen bringt.

Zufuhrempfehlung	1,3 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	1,36	1,1
P 2,5	0,69	0,54
P 97,5	2,63	2,25
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert Datenbasis nicht ausreichend in üblichen Dosen kein Risiko bekannt	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	4,0 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	1,3 mg/Tagesverzehrsmenge	

9.2 Nährstoffbeschreibung

9.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Thiamin (CAS-Nr. 59-43-8) besteht chemisch aus einem Pyrimidinring, der über eine Methylengruppe mit einem Thiazolring verbunden ist. Verwendete Synonyma sind Vitamin B₁, Aneurin und Beri-Beri-Schutzstoff. Thiamin ist gut wasserlöslich, thermolabil und oxidationsempfindlich, insbesondere in neutralem und alkalischem Medium.

Als Vitaminverbindungen sind in Lebensmitteln Thiamin-chlorid-hydrochlorid (CAS-Nr. 67-03-8) und Thiaminnitrat (CAS-Nr. 532-43-4) allgemein zugelassen (ZVerkV, Anl. 2, Liste 11, VitaminV).

9.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Die Absorption des natürlich vorkommenden wasserlöslichen Vitamins erfolgt über einen aktiven, carrier-vermittelten Transport, welcher einem Sättigungsmechanismus unterliegt und damit dosisabhängig ist. Die intestinale Grenzkonzentration wird mit 2-3 µmol (µM) pro Liter angegeben (Bitsch, 1997; D-A-CH, 2000; Sauberlich et al., 1979). Der aktive Prozess ist durch Alkohol hemmbar. Bei höheren oralen Dosen wird ein geringer Anteil auch durch passive Diffusion absorbiert. Der Absorptionskoeffizient sinkt dann allerdings rasch ab und liegt bei oralen Dosen von 5 mg und mehr pro Tag bei nur noch 5-10% (D-A-CH, 2000). Oral verabreichtes Thiamin hat in einer Dosis von 50 mg bei gesunden Probanden eine Bioverfügbarkeit von ca. 5,3%. Insgesamt können nur maximal 8-15 mg pro Tag aufgenommen werden (BfArM, 1999; Food Standards Agency, 2000). Nach intestinaler Aufnahme wird Thiamin vorwiegend in der Leber in das Thiamindiphosphat (TDP) überführt. Die Aufnahme in der Mucosazelle und vom Plasma in die Zellen und Mitochondrien der verschiedenen Organe erfolgt durch einen Thiamintransporter mit hoher Affinität, der im Mangelzustand eine höhere Konzentration aufweist (Singleton und Martin, 2001; Song und Singleton, 2002). Hohe Thiaminkonzentrationen werden neben Skelett- und Herzmuskulatur auch in Leber, Niere und Gehirn gefunden. Insgesamt ist die Speicherfähigkeit des Organismus für Thiamin mit 25-30 mg begrenzt. Die biologische Halbwertszeit wird mit etwa 10 bis 20 Tagen angegeben. Daher ist eine relativ regelmäßige Thiaminzufuhr erforderlich. Ca. 50% werden als unverändertes bzw. mit Sulfat verestertes Thiamin ausgeschieden. Bei dem Rest handelt es sich hauptsächlich um Thiaminsäure, Methylthiazolesigsäure und Pyramin. Hohe orale Thiamindosen werden nach erfolgter Gewebesättigung rasch im Harn ausgeschieden. Je höher die Thiaminzufuhr, desto geringer die Metabolisierung und desto stärker die Ausscheidung an unverändertem Thiamin (Bässler et al., 2002; D-A-CH, 2000; FNB, 1998). Bei höherem Alkoholkonsum nimmt die intestinale Absorption von Thiamin ab, während die Elimination des Vitamins zunimmt (SCF, 2001). Darüber hinaus inhibiert Alkohol die Aktivierung des freien Thiamins zum Coenzym Thiamindiphosphat (McCormick, 1988).

Interaktionen: Thiamin wird durch den Arzneistoff 5-Fluoruracil inaktiviert, da 5-Fluoruracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt. Antazida und schwarzer Tee vermindern die Resorption von Thiamin (BfArM, 1999).

Funktion: Thiamin wirkt vorwiegend in Form von Thiamindiphosphat (TDP) als Coenzym bei wichtigen Gruppenübertragungsreaktionen im Energiestoffwechsel, z.B. bei der Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA, bei der Umwandlung von alpha-Ketoglutarat zu Succinyl-CoA im Zitronensäurezyklus und bei der Transketolase im Pentosephosphatzyklus. Darüber hinaus hat Thiamin eine antagonistische Wirkung auf Acetylcholin (Baumgartner, 1991).

Bedarf: Der Bedarf an Thiamin ist im Verhältnis zum jeweiligen Energieumsatz zu sehen (D-A-CH, 2000). Protein- und kohlenhydratreiche Nahrung erhöht, lipidreiche Nahrung senkt den Thiaminbedarf (Buddecke, 1980). In kontrollierten Bilanzuntersuchungen wurde bei Er-

wachsenen für Thiamin ein Minimalbedarf von 0,08 mg/MJ (0,33 mg/1000 kcal) ermittelt (Saubertlich et al., 1979; Wood et al., 1980). In anderen Studien wurde eine Menge von 0,12 mg/MJ (0,5 mg/1000 kcal) für erforderlich gehalten, die zur Gewebesättigung und ausreichenden Aktivität thiaminabhängiger Enzyme beim Erwachsenen erforderlich ist. Ein verringerter Energiebedarf sollte nicht zu einer geringeren Thiaminzufuhr als 1,0 mg pro Tag führen (D-A-CH, 2000; Nichols und Basu, 1994).

Tabelle 10: Empfohlene Thiaminzufuhr

Lebensalter	Männliche Personen mg/Tag	Weibliche Personen mg/Tag
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate (Schätzwert)	0,2	0,2
4 bis unter 12 Monate	0,4	0,4
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	0,6	0,6
4 bis unter 7 Jahre	0,8	0,8
7 bis unter 10 Jahre	1,0	1,0
10 bis unter 13 Jahre	1,2	1,0
13 bis unter 15 Jahre	1,4	1,1
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	1,3	1,0
19 bis unter 25 Jahre	1,3	1,0
25 bis unter 51 Jahre	1,2	1,0
51 bis unter 65 Jahre	1,1	1,0
65 Jahre und älter	1,0	1,0
Schwangere ab 4. Monat		1,2
Stillende		1,4

(D-A-CH, 2000)

Infolge der veränderten Stoffwechselsituation und der Bedürfnisse des Feten ist in der Schwangerschaft eine Zulage von 0,2 mg/Tag Thiamin erforderlich. Unter Berücksichtigung des erhöhten Energiebedarfs und der Ausscheidung mit der Frauenmilch wird eine Zulage von 0,4 mg Thiamin pro Tag für die Stillende eingerechnet (D-A-CH, 2000; Nail et al., 1980).

Bei chronischem Alkoholmissbrauch ist der Bedarf stark erhöht, da Absorption und Stoffwechsel des Thiamins gestört sind (Bitsch, 1997; D-A-CH, 2000).

Gemäß SCF liegt der PRI (Population Reference Intake) bei 100 µg Thiamin pro MJ Energieaufnahme, was zu einer durchschnittlich empfohlenen Aufnahmemenge von ca. 1,0-1,2 mg pro Tag führt. Für Personen mit geringerer Energieaufnahme als 8 MJ täglich sollte die tägliche Thiaminversorgung jedoch 0,8 mg nicht unterschreiten (Saubertlich et al., 1979).

In den USA wurde der RDA (Recommended Daily Allowance) wie folgt festgelegt: Kinder 0,2-0,9 mg, Jugendliche und Erwachsene 0,9-1,2 mg, Schwangere 1,4 mg, Stillende 1,4 mg (D-A-CH, 2000; Jellin et al., 2002; Yates et al., 1998).

9.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Gute Thiaminlieferanten sind Muskelfleisch, besonders Schweinefleisch (0,9 mg/100 g), Leber (0,3 mg/100 g), einige Fischarten (Scholle, Thunfisch), Getreide und Getreideprodukte je nach Ausmahlungsgrad (0,1-0,6 mg/100 g), Hülsenfrüchte und Kartoffeln

(0,1-0,3 mg/100 g) (D-A-CH, 2000; Souci et al., 2000). Der Mittelwert für die Zubereitungsverluste von Lebensmitteln bei landesüblicher Ernährung und schonender Zubereitung beträgt ca. 30% (Bognàr, 1995; D-A-CH, 2000).

Angereicherte Lebensmittel: Mit Thiamin angereicherte Lebensmittel sind in Deutschland vor allem Getränke, Cerealien, Süßwaren und Milcherzeugnisse. Dabei werden in der Regel mindestens 15% bis maximal 100% der Tagesempfehlungen an Thiamin zugesetzt (Kersting et al., 1995).

Nahrungsergänzungsmittel: In Deutschland nehmen immerhin 25% der Frauen und 18% der Männer mehr als einmal pro Woche Nahrungsergänzungsmittel, meist in Form von Multivitaminpräparaten auf. Die tägliche Zufuhr von Thiamin aus Nahrungsergänzungspräparaten, gemessen an den Zufuhrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, beträgt mindestens 100% (Beitz et al., 2002; Mensink und Ströbel, 1999; Schellhorn et al., 1998).

Arzneimittel: Bei der Prophylaxe von Thiaminmangelzuständen, sofern ernährungsbezogene Maßnahmen als nicht ausreichend erachtet werden, liegt die empfohlene orale Dosis bei pro Tag 5 mg Thiaminchlorid/Thiaminchloridhydrochlorid. Bei bestehendem milden Thiamindefizit bei Erwachsenen beträgt die orale Dosis pro Tag 5-30 mg für die Dauer von 1 Monat (Jellin et al., 2002). Zur Therapie klinisch manifester Thiaminmangelzustände liegt die empfohlene orale Dosis initial bei pro Tag 300 mg Thiaminchlorid/Thiaminchloridhydrochlorid, nachfolgend bei pro Tag 50-200 mg, jeweils über den Tag verteilt auf mehrere Einzelgaben (BfArM, 1999; Jellin et al., 2002).

Versorgungszustand: Repräsentative Daten zur Versorgung mit Thiamin in Deutschland wurden in der in den 80er Jahren durchgeführten VERA-Studie ermittelt, wobei der Median der Aufnahme 1,5 mg bei Männern und 1,1 mg bei Frauen betrug.

Anhand biochemischer Parameter (verminderte Transketolaseaktivität in Erythrozyten [α -ETK] und verminderte Thiaminausscheidung im Urin) sind in der VERA-Studie suboptimale Versorgungszustände nur bei einem geringen Teil der bundesdeutschen Bevölkerung (4-6%) gefunden worden. Bei untergewichtigen Frauen werden bei über 10% Thiaminmesswerte (Urin) unter dem Grenzwert beobachtet. Regelmäßiger Alkohol- und Zigarettenkonsum ist eindeutig ein Risikofaktor einer unzureichenden Thiaminversorgung (Heseker et al., 1992).

Tabelle 11: Tägliche Thiaminzufuhr in Deutschland

Lebensalter (Jahre)	Männliche Personen		Weibliche Personen	
	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)
4 - 6	0,93	0,45 - 1,83	0,85	0,44 - 1,79
7 - 9	1,11	0,60 - 2,11	1,04	0,56 - 2,17
10 - 12	1,24	0,63 - 2,35	1,12	0,61 - 2,13
13 - 14	1,42	0,68 - 2,47	1,22	0,58 - 2,30
15 - 18	1,52	0,79 - 2,93	1,09	0,55 - 2,33
19 - 24	1,45	0,73 - 2,85	1,09	0,51 - 2,08
25 - 50	1,40	0,71 - 2,63	1,10	0,51 - 2,11
51 - 64	1,38	0,74 - 2,44	1,12	0,59 - 2,00
> 64	1,28	0,64 - 2,26	1,09	0,57 - 2,04

(nach Adolf et al., 1995)

Nach den Ergebnissen des Ernährungssurvey 1998 betrug der Median (und das 95% Konfidenzintervall) der Vitamin-B₁-Aufnahme (mg/Tag) bei Männern und Frauen, die regelmäßig Vitaminsupplemente zu sich nahmen, 1,50 (1,45; 1,56) bzw. 1,13 (1,09; 1,18). Dabei erreichte etwa ein Drittel der Frauen nicht die Empfehlung für Vitamin B₁. Das bedeutet jedoch nicht, dass eine Mangelversorgung vorliegt, da die DGE-Empfehlungen (1,0 mg/Tag) einen gewissen Sicherheitszuschlag haben (Beitz et al., 2002; Mensink et al., 1999).

Untersuchungen zur Thiaminzufuhr über die Nahrung in der Europäischen Union zeigten eine mittlere tägliche Aufnahme von 1,2 mg Thiamin (Frauen), am niedrigsten lag der durchschnittliche Wert mit 1,0 mg in den Niederlanden und am höchsten mit 1,8 mg pro Tag in Portugal. Der SCF kommt diesbezüglich zu der Schlussfolgerung, dass die tägliche Aufnahme von Thiamin allgemein im Verhältnis zu den physiologischen Erfordernissen als adäquat anzusehen ist. Berücksichtigt man außerdem die zusätzliche Aufnahme über Supplemente, so lag die höchste mittlere und 97,5 Perzentile der Vitamin-B₁-Aufnahme in der Europäischen Union bei 2,28 bzw. 6,35 mg/Tag (SCF, 1993).

9.3 Risikocharakterisierung

9.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Thiamin besitzt eine relativ geringe Toxizität. Es gibt keine Berichte über Nebenwirkungen durch eine exzessive Aufnahme von Thiamin aus der Nahrung und aus Supplementen (FNB, 1998; SCOGS, 1978). Bei professionellen Radsportlern mit einer kalkulierten Aufnahme von 30 mg oral pro Tag und 10 mg i.m. über Jahre wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (Saubertlich et al., 1979). Bei oraler Aufnahme von bis zu 500 mg Thiamin pro Tag über die Dauer von 1 Monat ergab sich keine erkennbare Toxizität beim Menschen (SCF, 1993). Beim Menschen können nach längerer oraler Einnahme höherer Dosen (50 mg/kg Körpergewicht oder mehr als 3 g/Tag) in Einzelfällen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urticaria auftreten (Bässler et al., 2002; Food Standards Agency, 2000). Bei der parenteralen Gabe von Thiamin in Größenordnungen von 100 bis 300 mg zeigten sich sehr selten unerwünschte Wirkungen, häufiger bei parenteralen Dosen bis zu 500 mg pro Tag (Saubertlich et al., 1979; Wrenn et al., 1989). In Einzelfällen sind anaphylaktische Reaktionen nach wiederholter intravenöser Verabreichung von Thiamin dokumentiert worden (Tetreault und Beck, 1956).

In Hinblick auf das Fehlen von systematischen oralen Dosis-Wirkungs-Studien mit Thiamin und die niedrige Toxizität dieses Vitamins können jedoch kein **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) und **NOAEL** (No adverse effect level) festgelegt werden (SCF, 2001).

9.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Bei einer Thiaminzufuhr unterhalb von 0,2 mg/1000 kcal (4,2 MJ) kann es bereits nach 4-10 Tagen zu Thiaminmangelscheinungen kommen. Vereinzelt wurden Mangelsymptome bei einer Thiaminzufuhr unterhalb von 0,05 mg/MJ (0,2 mg/1000 kcal) bereits nach 9 Tagen beobachtet (D-A-CH, 2000).

Thiaminmangel verursacht insbesondere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Dabei führt ein Block der Transketolasereaktion (Pentosephosphatzyklus) in den Erythrozyten zur Akkumulation von Pentosephosphaten auf das Dreifache der Norm. Der biochemische Nachweis kann durch Bestimmung der Transketolaseaktivität in Erythrozyten geführt werden (Normalwerte 1,00-1,15, marginal 1,15-1,25, schwerer Mangel >1,25). Auch die Erhöhung des Pyruvat- und Lactatpiegels im Blut als Folge der herabgesetzten Pyruvatdecarboxylierung, die (sekundäre) Acidose und die verminderte Thiaminausscheidung im Urin (normal >66 µg/24 Stunden, marginal 27-65, schwerer Mangel <27) geben diagnostische Hinweise (Buddecke, 1980; Food Standards Agency, 2000). Klinisch kommt es bei der akuten Form des ausgeprägten Thiaminmangels zur metabolischen Azidose, u.U. verbunden mit Herzversagen. Ein schwerer anhaltender Thiaminmangel führt zum Krankheitsbild der Beriberi, die je nach Verlaufsform und Mitbeteiligung weiterer Nährstoffe durch neurologische Ausfälle, Skelettmuskelschwund, Herzmuskelschwäche und Ödeme gekennzeichnet ist. Man unterteilt diese als klassische Avitaminose aufzufassende Krankheit in die neurologisch betonte Form ("dry beriberi") mit überwiegend neuritischen Störungen und Polyneuropathien und die ödematöse Form ("wet beriberi"), bei welcher klinisch Herzinsuffizienz und Ödembildung im Vor-

dergrund stehen (Bates, 2001). Die infantile Beri-Beri-Krankheit tritt bei gestillten Säuglingen von Frauen mit Thiaminmangel auf und manifestiert sich durch Trinkschwäche, Erbrechen, Apathie oder Unruhe, bei akuten Verläufen auch mit lebensbedrohlicher Herzinsuffizienz (D-A-CH, 2000).

Ursachen für eine Mangelversorgung an Thiamin können sein:

- Mangel- und Fehlernährung, z.B. infolge von Nulldiät, Reduktionsdiät, einseitigen Ernährungsgewohnheiten älterer Menschen
- Malabsorption z.B. bei Morbus Crohn, Sprue
- Chronischer Alkoholismus
- Erhöhter Bedarf, z.B. bei Schwangerschaft und Stillzeit, chronischer Hämodialyse
- Diabetische Azidose
- schwere akute Leberfunktionsstörungen
- genetische Defekte des Thiaminstoffwechsels

Für eine unzureichende Versorgung mit Thiamin sind Alkoholranke besonders gefährdet (Bitsch, 1997; Bitsch und Hötzel, 1981; D-A-CH, 2000). Beim chronischen Alkoholismus kann Thiaminmangel zu Kardiomyopathie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie und zum Korsakow-Syndrom beitragen (BfArM, 1999).

Hohe Dosen an Thiamin (10-250 mg oral bzw. 500 mg/Tag intramuskulär) sind bei den seltenen genetischen Defekten erforderlich, um die verminderte Bindungsaffinität der Coenzyme zu kompensieren (Ames et al., 2002).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B1 weisen darauf hin, dass etwa ein Drittel der Frauen die empfohlenen Zufuhrwerte nicht erreichen. Suboptimale Versorgungszustände bis hin zum Mangel können insbesondere in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum auftreten. Anhand von validierten Biomarkern wurde jedoch nur bei einem geringen Teil der Bevölkerung ein suboptimaler Versorgungszustand festgestellt, während im allgemeinen die deutsche Bevölkerung ausreichend mit Thiamin versorgt ist (Versorgungskategorie 3).

9.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Thiamin ist wenig toxisch. Eine Hypervitaminose durch eine übermäßige Aufnahme aus der Nahrung einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln ist nicht bekannt.

9.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Thiamin

Für Thiamin kann derzeit auf Basis der vorhandenen Daten kein **UL (Tolerable Upper Intake Level)** festgelegt werden (FNB, 1998; SCF, 2001). Bei Überschreitungen bis zur 100fachen Menge der empfohlenen Zufuhrmenge durch Supplemente wurden zwar keine Nebenwirkungen beobachtet (Nordic Council, 2001). Es liegen jedoch für diesen Dosisbereich keine systematischen Studien vor. Aus diesen Gründen bietet sich eine Orientierung an ernährungsphysiologischen Aspekten an.

9.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Thiamin in Nahrungsergänzungsmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufnahme abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Thiamin in Nahrungsergänzungsmitteln nicht anwenden. Aufgrund der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von einheitlichen Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

9.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Bei Nahrungsergänzungsmitteln soll pro Tagesverzehrsmenge die dreifache empfohlene Tagesdosis von Thiamin (3 x 1,0-1,3 mg entsprechend ca. bis zu 4 mg) nicht überschritten werden (BgVV, 1998; D-A-CH, 2000).

Vorteile: Für diesen Bereich liegen gute Erfahrungen vor. Diese Obergrenze orientiert sich am Bedarf – auch unter Berücksichtigung der oben dargelegten relativ abnehmenden Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation höherer Thiaminmengen – und berücksichtigt ausreichend interindividuelle Unterschiede (Konzept der Bedarfsorientierung mit angemessenem Zuschlag). Für diesen Bereich wurden bisher keinerlei Nebenwirkungen berichtet und sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Zwar sind wie dargelegt bei oraler Gabe durchaus auch größere Mengen Thiamin als verträglich zu erachten, jedoch liegen für gesunde Personen keine Belege für einen (zusätzlichen) Nutzen höherer Tagesverzehrmengen vor. Warnhinweise sind nicht erforderlich. Da im Rahmen der Arzneimitteltherapie bei bestehendem mildem Thiamindefizit bei Erwachsenen die orale Dosis pro Tag 5-30 mg beträgt (Jellin et al., 2002), bliebe zwischen Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel der gebotene "Abstand" erhalten.

Nachteile: Diese Höchstmenge ("Dreifach-Regel") erscheint willkürlich festgelegt. Der Vorwurf einer vermeintlich nicht ausreichend differenzierten Bewertung der B-Vitamine wäre nicht ausgeräumt.

b) Keine Nennung von Obergrenzen für einzelne Produkte bzw. Freigabe möglicher Höchstmengen

Vorteile: Für den Verbraucher sind keine Vorteile ersichtlich.

Nachteile: Bei gesunden Personen gibt es keine Hinweise für einen Nutzen. Insbesondere würde dem Vorsorgeprinzip und damit einem sachgerechten gesundheitlichen Verbraucherschutz nicht genüge getan, da die unzureichende Datenlage, aufgrund derer die Festsetzung eines UL durch den SCF – wie auch durch andere Gremien – nicht vorgenommen werden konnte, nicht besagt, dass höhere Mengen nicht mit einem gesundheitlichen Risiko behaftet sein könnten.

c) Deutlich über dem Bedarf angesiedelte Obergrenzen auf Basis von einzelnen Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsstudien an Patienten, z.B. täglich 100 mg Thiamin wie von EVM UK, 2003, als Guidance Level vorgeschlagen

Vorteile: Für den Verbraucher sind keine Vorteile ersichtlich. In der von EVM UK zitierten klinischen Studie Gokhale, 1996, wurde über 60 bzw. 90 Tage Dauer die tägliche Dosis von 100 mg Thiamin gegen Placebo an 556 Dysmenorrhoe-Patientinnen im Alter von 12-21 Jahren in Indien geprüft, ohne dass unerwünschte Wirkungen berichtet wurden, so dass dieser Obergrenze eine (schmale) wissenschaftliche Basis zugeschrieben werden könnte (EVM, 2003; Gokhale, 1996).

Nachteile: Eine Obergrenze von z.B. 100 mg Thiamin auf Basis von Studien zur maximalen Verträglichkeit steht in deutlicher Entfernung zu ernährungsphysiologischen Aspekten und zum bedarfsorientierten Ansatz. Die Relevanz von Einzelstudien wie Gokhale, 1996, ist im gegebenen Zusammenhang, welcher auf lebenslangen Verzehr eines Stoffes bei gesunden Verbrauchern abzielt, als fraglich anzusehen.

d) Einfachregelung

Bei Nahrungsergänzungsmitteln soll pro Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Thiamin (= 1,0-1,3 mg) nicht überschritten werden (BgVV, 1998; D-A-CH, 2000).

Vorteile: Diese Obergrenze orientiert sich streng am tatsächlichen Bedarf und ist ernährungsphysiologisch sinnvoll. Für diesen Bereich sind gesundheitliche Risiken für den Verbraucher auszuschließen.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

9.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Thiamin in angereicherten Lebensmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtzufuhr abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Thiamin in angereicherten Lebensmitteln nicht anwenden. Auf Grund der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von einheitlichen Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

9.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gemäß Vitaminverordnung ist eine Anreicherung von Thiamin zu Lebensmitteln erlaubt, ohne dass an dieser Stelle explizit Obergrenzen genannt werden. Vom BgVV wurden Thiaminzusätze bis zum Dreifachen des Bedarfs bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrsmenge akzeptiert.

Vorteile: Diesbezüglich liegen keine schlechten Erfahrungen vor. Einschränkend ist zu bemerken, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, wie hoch in Einzelfällen von Lebensmittelherstellern maximal angereichert wird. Für diesen Bereich wurden bisher keinerlei Nebenwirkungen berichtet und sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Bei vitaminisierten Lebensmitteln, die dem allgemeinen Bedarf dienen, bringt nach Auffassung des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV eine wesentliche Erhöhung über dem Dreifachen der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen (ALS, 1998).

Nachteile: Da (angereicherte) Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden, wären bestimmte bedarfsorientierte Höchstgrenzen kaum einzuhalten. Je nach Verzehr verschiedener Lebensmittel, werden u.U. erhebliche und überhöhte Vitaminmengen zugeführt.

b) "Einfach-Regel" entsprechend der empfohlenen Tagesdosis von Thiamin von 1,0-1,3 mg

Vorteile: Die einfache empfohlene Tagesdosis ist sinnvoll und orientiert sich an ernährungsphysiologischen Aspekten sowie am vorbeugenden Gesundheitsschutz, da hierdurch eher als bei höherer Anreicherung berücksichtigt wird, dass Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

Das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Verwendung von Thiamin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird aus Sicht des BfR als gering eingeschätzt. Bei Abwägung der o.g. Handlungsoptionen wird vom BfR bezüglich Nahrungsergänzungsmitteln die Option 9.4.1.1a (bis zu 4 mg Thiamin pro Tagesverzehrsmenge) und bezüglich angereicherter Lebensmittel die Option 9.4.2.1b (bis zu 1,3 mg Thiamin pro zu erwartender Tagesverzehrsmenge) empfohlen. Für das Risikomanagement wird empfohlen, sich aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes bei der Festlegung von Höchstmengen an ernährungsphysiologischen Aspekten zu orientieren.

9.5 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

ALS (1998) Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157-163.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA (2002) High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K_m): relevance to genetic disease and polymorphisms. Am. J. Clin. Nutr. 75: 616-658.

Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena.

Bates CJ (2001) Thiamin. In: Present Knowledge in Nutrition. BA Bowman, RM Russel (Eds.) ILSI Press, Washington DC, p. 184-190.

Baumgartner TG (1991) What the practising nurse should know about thiamin. J. Intraven. Nurs. 14: 130-135.

Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M (2002) Vitamins - dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. Eur. J. Clin. Nutr. 56: 539-545.

BfArM (1999) Musterfachinformation: Thiaminchlorid, Nr. Fi3800fz.rtf, Stand: 06.07.1999.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV. September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Bitsch R (1997) Vitamin B1 (Thiamin). In: Vitamine - Physiologie, Pathophysiologie, Therapie. HK Biesalski, J Schrezenmeir, P Weber, H Weiß (Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart-New York, S. 67-74.

Bitsch R, Hötzel D (1981) Untersuchungen zur Objektivierung der Thiaminversorgung von Industriearbeitern. Akt. Ernähr.-Med. 6: 148-151.

Bognar A (1995) Vitaminverluste bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln. Ernährung/Nutrition 19: 411-416, 478-483, 551-554.

Buddecke E (1980) Grundriss der Biochemie. 6. neubearbeitete Auflage. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York.

D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.

EVM (2003) Report of the UK Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) on "Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals", May 2003, Thiamin (p. 74-80) / Riboflavin (p. 68-73).

- FNB (1998) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC.
- Food Standards Agency (2000) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Review of Thiamin. EVM/00/14/P, London <http://archive.food.gov.uk/committees/evm/papers/evm14.pdf>.
- Gokhale LB (1996) Curative treatment of primary (spasmodic) dysmenorrhea. *Indian J. Med. Res.* 103: 227-231.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 49-56.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al (2002) Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, Fourth Edition, Published by: Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, p. 1230-1232.
- Kersting M, Hansen C, Schöch GZ (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. *Z. Ernährungswiss.* 34: 253-260.
- McCormick DB (1988). Thiamine. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. ME Shils, VR Young (Eds.) Lea and Febiger, Philadelphia, p. 355-361.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) Die Ernährung in Deutschland. *Gesundheitswesen* 61: S200-S206.
- Nail PA, Thomas MR, Eakin R (1980) The effect of thiamin and riboflavin supplementation on the level of those vitamins in human breast milk and urine. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 198-204.
- Nichols HK, Basu TK (1994) Thiamin status of the elderly: dietary intake and thiamin pyrophosphate response. *J. Am. Coll. Nutr.* 13: 57-61.
- Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen, TemaNord 2001: 519.
- Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, Herman RH (1979) Thiamin requirement of the adult human. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2237-2248.
- SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty first Series. European Commission, Luxembourg.
- SCF (2001) SCF/CS/NUT/UPPLEV/46 Final, 16 July 2001: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1 (expressed on 11 July 2001).
- Schellhorn B, Doering A, Stieber J (1998) Zufuhr an Vitaminen und Mineralstoffen aus Nahrungsergänzungspräparaten in der MONICA-Querschnittsstudie 1994/95 der Studienregion Augsburg. *Z. Ernährungswiss.* 37: 198-206.
- SCOGS (1978) Select Committee on GRAS Substances. Evaluation of the health aspects of thiamine hydrochloride and thiamine mononitrate as food ingredients, Life Sciences Research Office (LSRO). Washington DC, FASEB.
- Singleton CK, Martin PR (2001) Molecular effects of thiamine deficiency. *Curr. Mol. Med.* 1: 197-207.

Song Q, Singleton CK (2002) Mitochondria from cultured cells derived from normal and thiamine-responsive megaloblastic anemia individuals efficiently import thiamine diphosphate. *BMC Biochem.* 3: 8.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. 6. Auflage, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

Tetreault A, Beck I (1956) Anaphylactic shock following intramuscular thiaminechloride. *Ann. Intern. Med.* 45: 134.

Wood B, Gijsbers A, Goode A, Davis S, Mulholland J, Breen K (1980) A study of partial thiamin restriction in human volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 848-861.

Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM (1989) A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann. Emerg. Med.* 18: 867-870.

Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW (1998) Dietary reference intakes: The new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J. Am. Diet. Assoc.* 98: 699-706.

10 Risikobewertung von Vitamin B₂

10.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₂ deuten darauf hin, dass etwa ein Viertel der erwachsenen Frauen die für dieses Vitamin empfohlene Zufuhr nicht erreicht. Suboptimale Versorgungszustände lassen sich jedoch nur bei untergewichtigen Frauen und Männern sowie in Abhängigkeit vom Zigaretten- und Alkoholkonsum nachweisen. Bei dem überwiegenden Anteil der Bevölkerung liegt die Vitamin-B₂-Aufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlung (Versorgungskategorie 3).

Bisher konnte kein UL für die tägliche Gesamtzufuhr an Riboflavin abgeleitet werden, so dass sich die vorgeschlagene Formel nicht für die Berechnung einer Höchstmenge für den Zusatz des Vitamins in Nahrungsergänzungsmitteln anwenden lässt.

Das gesundheitliche Risiko bei Verwendung von Riboflavin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird aus Sicht des BfR als gering eingeschätzt (entsprechend Tabelle 2).

Das BfR empfiehlt, zur Verwendung von Vitamin B₂ in Nahrungsergänzungsmitteln die Obergrenze von 4,5 mg pro Tagesverzehrmenge eines NEM nicht zu überschreiten. Diese Menge ist ernährungsphysiologisch vertretbar, und Nebenwirkungen sind bei dieser Menge nicht bekannt geworden und nicht zu erwarten. Sie wird außerdem dadurch gerechtfertigt, dass die deutsche Bevölkerung im allgemeinen ausreichend mit Vitamin B₂ versorgt ist und zudem kein zusätzlicher Nutzen höherer Zufuhrmengen belegt ist.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt das BfR für die Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitamin B₂, die einfache Menge der Zufuhrempfehlung in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels nicht zu überschreiten. In dieser Empfehlung ist eine mögliche Nährstoffkumulation durch den Verzehr verschiedener angereicherter Lebensmittel ebenso berücksichtigt, wie die Tatsache, dass eine über den Bedarf hinausgehende Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen bringt.

Zufuhrempfehlung	1,5 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	1,61	1,34
P 2,5	0,86	0,61
P 97,5	3,23	2,83
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert Datenbasis nicht ausreichend in üblichen Dosen kein Risiko bekannt	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	4,5 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	1,5 mg/Tagesverzehrmenge	

10.2 Nährstoffbeschreibung

10.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Riboflavin besteht chemisch aus einem Iso-Alloxazinring, der mit Ribit, einem fünfwertigen Alkohol, verbunden ist. Der chemische Name lautet 7,8-Dimethyl-10-(1'-D-ribityl)-isoalloxazin. Verwendete Synonyma sind Vitamin B₂ und Lactoflavin.

Als Vitaminverbindungen sind in Lebensmitteln Riboflavin (CAS-Nr. 83-88-5) und Riboflavin-5'-Phosphat-Natrium (CAS-Nr. 130-40-5) allgemein zugelassen (ZVerkV, Anl. 2, Liste 11; VitaminV). Die Stoffe sind zugelassene Lebensmittelfarbstoffe, EG-Nr. E 101, die für Lebensmittel allgemein, ausgenommen bestimmte Lebensmittel bis quantum satis verwendet werden dürfen (Zusatzstoff-ZulassungsVO, Anlage 1, Teil A).

10.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Mit der Nahrung werden freies Riboflavin sowie Flavinadenindinucleotid (FAD) und Flavinmononucleotid (FMN = Riboflavinphosphat) aufgenommen. Die beiden Coenzyme werden im proximalen Dünndarm aufgespalten. Absorbiert wird freies Riboflavin in niedrigen Konzentrationen aktiv mit einer Sättigungskinetik und in höheren Konzentrationen durch passive Diffusion (D-A-CH, 2000).

Im Dosisbereich von 2-25 mg Riboflavin oral liegt die Absorptionsrate bei 50-60% (Elmadfa und Leitzmann, 1988).

In fast allen Geweben, vor allem jedoch in der Leber, erfolgt eine Umwandlung von Riboflavin und FMN zu FAD. Die Gewebespeicher bestehen in Form des enzymgebundenen Riboflavins. Überschüssiges, nicht an Plasmaproteine gebundenes Riboflavin wird hauptsächlich über tubuläre Sekretion mit dem Urin ausgeschieden.

Funktion: Riboflavin ist Baustein der Coenzyme Flavinadenindinucleotid (FAD) und Flavinmononucleotid (FMN = Riboflavinphosphat), die als Bestandteile von Dehydrogenasen und Oxidasen eine zentrale Rolle im oxidativen Stoffwechsel spielen. Es ist damit für viele Stoffwechselschritte bedeutsam, einschließlich von Biosynthese und Abbau von Aminosäuren, Fettsäuren und Kohlenhydraten.

Bedarf: Die bestehende Abhängigkeit des Riboflavinbedarfs vom Energieumsatz wird aus der Stellung der Flavinenzyme im oxidativen Stoffwechsel verständlich (D-A-CH, 2000; Soares et al., 1993; Van der Beek et al., 1994).

Aus Untersuchungen der FAD-Stimulierung der Erythrozyten-Glutathionreduktase (EGR) ergab sich, dass bei einer Riboflavinzufuhr unter 0,11 mg/MJ (0,5 mg/1000 kcal) bei den meisten Versuchspersonen eine erhöhte Stimulierung als Zeichen einer ungenügenden Bedarfsdeckung resultierte; bei Zufuhren von 0,14 mg/MJ (0,6 mg/1000 kcal) dagegen war die FAD-Stimulierung im Referenzbereich (Bamji, 1969; Bitsch, 1997; D-A-CH, 2000).

Tabelle 12: Empfohlene Riboflavinzufuhr

Lebensalter	Männliche Personen mg/Tag	Weibliche Personen mg/Tag
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate (Schätzwert)	0,3	0,3
4 bis unter 12 Monate	0,4	0,4
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	0,7	0,7
4 bis unter 7 Jahre	0,9	0
7 bis unter 10 Jahre	1,1	1,1
10 bis unter 13 Jahre	1,4	1,2
13 bis unter 15 Jahre	1,6	1,3
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	1,5	1,2
19 bis unter 25 Jahre	1,5	1,2
25 bis unter 51 Jahre	1,4	1,2
65 Jahre und älter	1,2	1,2
Schwangere ab 4. Monat		1,5
Stillende		1,5

(D-A-CH, 2000)

Der SCF empfahl die folgenden täglichen Zufuhrwerte: männliche Kinder 0,8-1,6 mg/Tag, weibliche Kinder 0,8-1,3 mg/Tag, männliche Erwachsene 1,3 mg/Tag, weibliche Erwachsene 1,1 mg/Tag (SCF, 1993).

In den USA wurde der DRI (Dietary Reference Intake) wie folgt festgelegt: Kinder 0,5-0,9 mg/Tag, männliche Erwachsene 1,0-1,1 mg/Tag, Schwangere 1,4 mg/Tag, Stillende 1,6 mg/Tag (FNB, 1998; Jellin et al., 2002).

Ein verringerter Energiebedarf sollte nicht zu einer geringeren Riboflavinzufuhr als 1,2 mg/Tag führen (Boisvert et al., 1993; D-A-CH, 2000).

Während der Schwangerschaft wird eine Zulage von 0,3 mg Vitamin B₂/Tag empfohlen, da offensichtlich ein erhöhter Bedarf besteht (verminderte Ausscheidung von Vitamin B₂ im Urin, erhöhte EGR) (D-A-CH, 2000; FNB, 1998).

Frauenmilch enthält durchschnittlich 38 µg Vitamin B₂/100 ml. Die Zulage für Stillende (0,4 mg/Tag) wird aus dem Vitamin-B₂-Gehalt von 750 ml Frauenmilch und einer Vitamin-B₂-Verwertungsrate von 70% abgeleitet (D-A-CH, 2000; Souci et al., 2000; WHO, 1965).

Bei körperlicher Aktivität, schweren Krankheiten, nach Operationen und Traumen, bei Absorptionsstörungen, bei chronischem Alkoholmissbrauch und durch Wechselwirkungen mit verschiedenen Arzneimitteln (z.B. bestimmte Antidepressiva) steigt der Riboflavinbedarf an (Boisvert et al., 1993; D-A-CH, 2000; Greb et al., 1993; Soares et al., 1993).

10.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Gute Lieferanten für Riboflavin sind Milch und Milchprodukte (0,2-0,6 mg/100 g), Fleisch (Schwein, Rind, Huhn: 0,2 mg/100 g), Leber (Schwein, Rind: 3,0 mg/100 g) sowie Fisch (z.B. Sardine, Makrele, Hering: 0,2-0,4 mg/100 g). Weitere wichtige Riboflavinlieferanten sind Gemüse und Obst (z.B. Grünkohl, Erbsen, Broccoli, gelber Gemüsepaprika, Avoca-

do: 0,2-0,3 mg/100 g) sowie Getreide und Getreideprodukte (je nach Ausmahlungsgrad, z.B. Roggen-Vollkornmehl, Haferflocken: 0,2 mg/100 g) (Bässler et al., 2002). Kuhmilch hat einen viermal höheren Riboflavingehalt als Frauenmilch (D-A-CH, 2000).

Riboflavin ist weitgehend hitzestabil, wird aber durch Licht inaktiviert. Bei sachgemäßer Lagerung und schonender Zubereitung der Lebensmittel sind Vitaminverluste von Riboflavin in der Größenordnung von 20% zu erwarten (Bognär, 1995; D-A-CH, 2000).

Angereicherte Lebensmittel: Mit Riboflavin angereicherte Lebensmittel sind in Deutschland überwiegend Getränke, z.B. Milchmoderträge, Cerealien und Süßwaren. Im Falle derartiger Anreicherungen werden üblicherweise 15% bis maximal 100% der Tagesempfehlung an Riboflavin zugesetzt (Kersting et al., 1995).

Nahrungsergänzungsmittel: Untersuchungen weisen darauf hin, dass ca. 25% der Frauen und 18% der Männer mindestens einmal pro Woche Vitamin-haltige Nahrungsergänzungsmittel verzehren, welche häufig auch Riboflavin enthalten (Beitz et al., 2002). Die tägliche Zufuhr durch derartige Nahrungsergänzungsmittel beträgt üblicherweise – gemessen an den Zufuhrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung – mindestens 100%.

Arzneimittel: Therapeutische Dosierungen zur raschen Aufsättigung im Falle reduzierter Gewebespeicher bei der Behandlung des Riboflavinmangels mit Arzneimitteln liegen bei Tagesdosen von 5-25 mg bzw. 5-30 mg Riboflavin, verteilt auf mehrere Einzelgaben (Jellin et al., 2002; McKevo, 1998).

Versorgungszustand: Zur Bewertung des Versorgungszustandes kann die Ausscheidung von Riboflavin im 24-Stunden-Urin heran gezogen werden (D-A-CH, 2000; Horwitt et al., 1950). Ein gesunder Erwachsener scheidet über den Urin in 24 Stunden 120 µg Riboflavin oder mehr aus. Weniger als 40 µg pro 24 Stunden (Horwitt et al., 1950) bzw. 27 µg/g Kreatinin (Sauberlich, 1999) kann als Indikator für ein Riboflavinmangel angesehen werden.

Die Aktivierung der Erythrozyten-Glutathionreduktase (EGR) durch FAD-Zusatz kann ebenfalls zur Ermittlung des Versorgungszustands eingesetzt werden (Coopermann und Lopez, 1984; D-A-CH, 2000). Diese Methode kann jedoch irreführende Ergebnisse liefern, wenn die Konzentration des Apoenzyms verändert ist, wie z.B. bei einem Proteinmangel (D-A-CH, 2000; Horwitt, 1986).

Nach der in den 80er Jahren durchgeführten VERA-Studie (Adolf et al., 1995) ergab sich die Versorgung mit Riboflavin in Deutschland wie folgt:

Tabelle 13: Tägliche Riboflavinzufuhr in Deutschland

Lebensalter (Jahre)	Männliche Personen		Weibliche Personen	
	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)
4 - 6	1,24	0,62 - 2,54	1,15	0,62 - 2,76
7 - 9	1,41	0,68 - 2,65	1,32	0,65 - 2,95
10 - 12	1,54	0,74 - 3,11	1,32	0,69 - 2,58
13 - 14	1,59	0,81 - 3,09	1,32	0,62 - 2,79
15 - 18	1,64	0,76 - 3,76	1,29	0,60 - 2,80
19 - 24	1,62	0,78 - 3,54	1,26	0,61 - 2,79
25 - 50	1,54	0,80 - 3,16	1,27	0,61 - 2,65
51 - 64	1,55	0,81 - 2,97	1,31	0,71 - 2,50
> 64	1,51	0,75 - 2,84	1,31	0,62 - 2,73

(nach Adolf et al., 1995)

Zur Versorgung mit Riboflavin über Nahrungsmittel erfolgten Erhebungen in verschiedenen europäischen Ländern (SCF, 2000).

In den Niederlanden beträgt die tägliche Aufnahme von Riboflavin im Mittel 1,54 mg (97,5 Perzentile: 2,87 mg/Tag) (Hulshof et al., 1997-1998). In Italien weisen Daten auf eine mittlere Riboflavinaufnahme von 1,6 mg/Tag (97,5 Perzentile: 2,7 mg/Tag) (Turrini, 1994-1996). Daten aus Österreich zeigen eine mittlere Aufnahme von 1,49 mg/Tag (97,5 Perzentile: 3,29 mg/Tag) (Elmadfa et al., 1998). Im Vereinigten Königreich liegt die mittlere Aufnahme aus allen Quellen für Männer und Frauen bei 2,3 mg/Tag bzw. 1,8 mg/Tag (EVM, 2000). In Irland zeigen die Daten eine mittlere Aufnahme aus allen Quellen für Erwachsene (18-64 Lebensjahre) von im Mittel 2,1 mg/Tag (97,5 Perzentile: 4,6 mg/Tag) (IUNA, 2000).

10.3 Risikocharakterisierung

10.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Unerwünschte Wirkungen beim Menschen in Folge einer hohen oder überhöhten Riboflavinaufnahme über Lebensmittel oder Supplemente wurden bisher nicht berichtet. Bei 49 Patienten wurden nach Aufnahmen von 400 mg/Tag keinerlei Nebenwirkungen beobachtet (Schoenen et al., 1994). Die verfügbaren Daten sind aber unzureichend, um einen UL (Tolerable Upper Intake Level) abzuleiten (FNB, 1998; SCF, 2000). Die bisherigen, insgesamt jedoch begrenzten vorliegenden Verzehrdaten von Riboflavin weisen darauf hin, dass dieser Stoff in Hinblick auf die anzunehmenden täglichen Aufnahmemengen aus allen Quellen für die menschliche Gesundheit kein Risiko darstellt. Dies bedeutet nicht, dass Riboflavin im Rahmen hoher Verzehrmenen keinerlei Potential unerwünschter Wirkungen besitzt.

10.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Die Diagnose eines Riboflavinmangels kann schwierig sein, da einerseits die Ausfallsymptome bei der Hypovitaminose wenig charakteristisch sind, andererseits meist eine Kombination mit einem Mangel an anderen Vitaminen besteht. Ein reiner Riboflavinmangel ist äußerst selten und hängt mit der Fähigkeit der Konservierung von im Gewebe gebundenem Riboflavin im Mangelzustand zusammen. Bei Freisetzung des Vitamins durch Proteinspaltung wird es zur Synthese von neuen Enzymen wiederverwendet. Nur der relativ kleine an Enzyme gebundene Anteil kann nicht wiederverwendet werden. Die Reservekapazität für Riboflavin beträgt 2-6 Wochen. Risikogruppen für eine suboptimale Versorgung sind junge Frauen, Schwangere und ältere Menschen.

In der in Deutschland durchgeführten VERA-Studie zeigte sich, dass untergewichtige Männer und untergewichtige Frauen eine vergleichsweise hohe Prävalenz niedriger Messwerte verschiedener Vitamine aufweisen, u.a. bezüglich Riboflavin. Raucher/innen weisen gegenüber Nichtraucher/innen, teilweise in Abhängigkeit von der durchschnittlich gerauchten Zigarettenzahl, signifikant niedrigere Messwerte verschiedener Vitamine auf, u.a. bezüglich Riboflavin. Gleiches gilt für Personen mit hohem Alkoholkonsum (Heseker et al., 1992).

Untersuchungen zur Versorgungssituation in Deutschland weisen darauf hin, dass etwa ein Viertel der erwachsenen Frauen die für Riboflavin empfohlenen Zufuhrwerte von 1,2 mg pro Tag nicht erreicht (Beitz et al., 2002).

Riboflavinmangel kann zu Wachstumsstörungen, seborrhoischer Dermatitis im Bereich der Nasolabialfalte, Entzündungen der Mundschleimhaut und Zunge, Konjunktivitis sowie Mundwinkelrhagaden führen. In schweren Fällen kann es an den Augen zur Vaskularisation und Entzündung der Cornea und zur Linsentrübung kommen sowie zu einer normozytären Anämie. Schwerer Riboflavinmangel beeinträchtigt auch den Stoffwechsel von Pyridoxin und Niacin, Folsäure und Vitamin K (D-A-CH, 2000). Während der Schwangerschaft kann Riboflavinmangel beim Rattenfötus Skelettanomalien hervorrufen (Buddecke, 1980).

Ein Riboflavinmangel kann auftreten z.B. bei:

- schwerer Mangel- und Fehlernährung, z.B. bei falscher Nahrungsauswahl bei älteren Menschen
- Alkoholismus
- langfristiger parenteraler Ernährung ohne Riboflavinsubstitution
- Malabsorption, z.B. bei Morbus Crohn, Sprue, chronischen Enteritiden
- gesteigertem Bedarf, z.B. Schwangere, Stillende
- Diabetes mellitus infolge Verluste über Urin
- chronischer Hämodialyse
- Phototherapie der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie (Ikterus neonatorum)
- Arzneimittel-Interaktionen, z.B. durch Barbiturate, Chlorpromazin, hormonale Kontrazeptiva.

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₂ weisen darauf hin, dass etwa ein Viertel der erwachsenen Frauen die für dieses Vitamin empfohlenen Zufuhrwerte nicht erreichen. Suboptimale Versorgungszustände lassen sich jedoch nur bei untergewichtigen Frauen und Männern sowie in Abhängigkeit vom Zigaretten- und Alkoholkonsum nachweisen. Bei dem überwiegenden Anteil der Bevölkerung liegt die Riboflavinaufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlung (Versorgungskategorie 3).

10.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Die höchste mittlere Aufnahme von Riboflavin durch Nahrungsmittel und Supplemente wurde für Männer im Alter von 31-50 Lebensjahre mit täglich 6,9 mg angegeben. Die höchste Aufnahme (95. Perzentile) lag bei 11 mg Riboflavin pro Tag bei Frauen über 70 Lebensjahre (FNB, 1998)

Nachteilige Wirkungen hoher Dosen von Riboflavin aus der Nahrung oder aus Supplementen (z.B. 400 mg pro Tag über 3 Monate) wurden nicht beobachtet (Schoenen et al., 1994) bzw. wurde unter dieser hohen Dosierung nur in zwei Fällen von leichten unerwünschten Wirkungen berichtet, wie gastrointestinaler Durchfall und Polyurie (Schoenen et al., 1998).

Riboflavin kann eine gelb-orangene Verfärbung des Urins bewirken (Micromedex).

10.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Riboflavin

Auf Basis der bestehenden Datenlage und in Hinblick auf die insgesamt niedrige Toxizität dieses Vitamins ist die Festlegung eines **UL (Tolerable Upper Intake Level)** für Riboflavin nicht möglich (SCF, 2000).

Von Seiten des JECFA wurde für Riboflavin und Riboflavin-5-phosphatase als Farbstoff ein Gruppen ADI-Wert von 0-0,5 mg/kg KG festgelegt (JECFA, 1969; 1981). Dieser Wert wurde durch eine 13-Wochen-Fütterungsstudie mit Wistar-Ratten bestätigt, in denen bei der Dosis von 50 mg pro kg Körpergewicht keine relevanten toxikologischen Effekte auftraten (SCF, 1998).

Es liegen jedoch keine Langzeiterfahrungen, insbesondere mit hohen Dosen, beim Menschen vor. Aus diesen Gründen bietet sich eine Orientierung an ernährungsphysiologischen Aspekten an. Der Bedarf für Kinder und Erwachsene wird mit 0,8-1,0 mg/Tag abgedeckt, wobei die 97,5 Perzentile der Zufuhr 3,8 mg nicht überschreitet (Adolf et al., 1995).

10.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Riboflavin in Nahrungsergänzungsmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufuhr abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Riboflavin in Nahrungsergänzungsmitteln nicht anwenden. Aufgrund der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von einheitlichen Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

10.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Bei Nahrungsergänzungsmitteln soll für Jugendliche und Erwachsene pro Tagesverzehrsmenge die dreifache empfohlene Tagesdosis von Riboflavin (3 x 1,2-1,5 mg entsprechend ca. bis zu 4,5 mg) nicht überschritten werden (ALS, 1998; Bässler et al., 2002; D-A-CH, 2000).

Vorteile: Für diesen Bereich liegen keine nachteiligen Erfahrungen vor. Diese Obergrenze orientiert sich am Bedarf und berücksichtigt ausreichend interindividuelle Unterschiede (Konzept der Bedarfsorientierung mit angemessenem Zuschlag). Für diesen Bereich wurden bisher keinerlei Nebenwirkungen berichtet und sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Zwar sind wie dargelegt bei oraler Gabe durchaus auch größere Mengen Riboflavin als verträglich zu erachten, jedoch liegen für gesunde Personen keine Belege für einen (zusätzlichen) Nutzen höherer Tagesverzehrsmengen vor. Warnhinweise sind nicht erforderlich. Da im Rahmen der Arzneimitteltherapie zur raschen Aufsättigung im Falle reduzierter Gewebespeicher bei der Behandlung des Riboflavinmangels die orale Dosis pro Tag 5-25 mg bzw. 5-30 mg beträgt (Jellin et al., 2002; McKevooy, 1998), bliebe zwischen Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel der gebotene "Abstand" erhalten.

Nachteile: Diese Höchstmenge ("Dreifach-Regel") erscheint willkürlich festgelegt. Der Vorwurf einer vermeintlich nicht ausreichend differenzierten Bewertung der B-Vitamine wäre nicht ausgeräumt.

b) Keine Nennung von Obergrenzen für einzelne Produkte bzw. Freigabe möglicher Höchstmengen

Vorteile: Für den Verbraucher sind keine Vorteile ersichtlich.

Nachteile: Bei gesunden Personen gibt es keine Hinweise für einen Nutzen. Insbesondere würde dem Vorsorgeprinzip und damit einem sachgerechten gesundheitlichen Verbraucherschutz nicht genüge getan, da die unzureichende Datenlage, aufgrund derer die Festsetzung eines UL durch den SCF – wie auch durch andere Gremien – nicht vorgenommen werden konnte, nicht besagt, dass höhere Mengen nicht mit einem gesundheitlichen Risiko behaftet sein könnten. (Der SCF machte diesbezüglich für Riboflavin deutlich: "This does not mean that there is no potential for adverse effects from high intakes" (SCF, 1993; 2000). Vom FNB wurde diesbezüglich festgestellt: "Since data on the adverse effects of Riboflavin intake are limited, caution may be warranted." (FNB, 1998)).

c) Deutlich über dem Bedarf angesiedelte Obergrenzen auf Basis von einzelnen Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsstudien an Patienten, z.B. täglich 40 mg Riboflavin wie von EVM UK, 2003, als Guidance Level vorgeschlagen

Vorteile: Für den Verbraucher sind keine Vorteile ersichtlich. In der von EVM UK zitierten klinischen Studie von Schoenen et al. (1998) wurde über die Dauer von mindestens 90 Tagen die tägliche Dosis von 400 mg Riboflavin an 55 Patienten mit Migräne geprüft, wobei lediglich zwei geringgradige und unspezifische unerwünschte Wirkungen berichtet wurden (Schoenen et al., 1998). Ausgehend von diesem Wert extrapoliert der EVM für Riboflavin einen sogenannten Guidance Level von 40 mg pro Tag, so dass dieser Obergrenze eine (schmale) wissenschaftliche Basis zugeschrieben werden könnte (EVM, 2003).

Nachteile: Eine Obergrenze von z.B. 40 mg Riboflavin auf Basis von Studien zur maximalen Verträglichkeit steht in deutlicher Entfernung zu ernährungsphysiologischen Aspekten und zum bedarfsorientierten Ansatz. Die Relevanz von Einzelstudien ist im gegebenen Zusammenhang, welcher auf lebenslangen Verzehr eines Stoffes bei gesunden Verbrauchern abzielt, als fraglich anzusehen.

d) Einfachregelung

Bei Nahrungsergänzungsmitteln soll bei Jugendlichen und Erwachsenen pro Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Riboflavin (= 1,2-1,5 mg) nicht überschritten werden (ALS, 1998; Bässler et al., 2002; D-A-CH, 2000).

Vorteile: Diese Obergrenze orientiert sich streng am tatsächlichen Bedarf und ist ernährungsphysiologisch sinnvoll. Für diesen Bereich sind gesundheitliche Risiken für den Verbraucher nicht zu erwarten.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

10.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Riboflavin in angereicherten Lebensmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufuhr abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Riboflavin in angereicherten Lebensmitteln nicht anwenden. Auf Grund der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von einheitlichen Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

10.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gemäß Vitaminverordnung ist eine Anreicherung von Riboflavin zu Lebensmitteln erlaubt, ohne dass an dieser Stelle explizit Obergrenzen genannt werden. Vom BgVV wurden Riboflavinzusätze bis zum Dreifachen des Bedarfs bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrsmenge akzeptiert.

Vorteile: Diesbezüglich liegen keine schlechten Erfahrungen vor. Einschränkend ist zu bemerken, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, wie hoch in Einzelfällen von Lebensmittelherstellern maximal angereichert wird. Für diesen Bereich wurden bisher keinerlei Nebenwirkungen berichtet und sind keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten. Bei vitaminisierten Lebensmitteln, die dem allgemeinen Bedarf dienen, bringt nach Auffassung des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV eine wesentliche Erhöhung über dem Dreifachen der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen (ALS, 1998).

Nachteile: Da (angereicherte) Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden, wären bestimmte bedarfsorientierte Höchstgrenzen kaum einzuhalten. Je nach Verzehr verschiedener Lebensmittel, werden u.U. erhebliche und überhöhte Vitaminmengen zugeführt.

- b) "Einfachregel" entsprechend der empfohlenen Tagesdosis von 1,2-1,5 mg Riboflavin

Vorteile: Die einfache empfohlene Tagesdosis ist sinnvoll und orientiert sich an ernährungsphysiologischen Aspekten sowie am vorbeugenden Gesundheitsschutz, da hierdurch eher als bei höherer Anreicherung berücksichtigt wird, dass Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden. Bei vitaminisierten Lebensmitteln, die dem allgemeinen Bedarf dienen, bringt eine wesentliche Erhöhung der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen (ALS, 1998).

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

Das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Verwendung von Riboflavin in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird aus Sicht des BfR als gering eingeschätzt. Bei Abwägung der o.g. Handlungsoptionen wird vom BfR bezüglich Nahrungsergänzungsmitteln die Option 10.4.1.1a (bis zu 4,5 mg Riboflavin pro Tagesverzehrsmenge) und bezüglich angereicherter Lebensmittel die Option 10.4.2.1b (bis zu 1,5 mg Riboflavin pro zu erwartender Tagesverzehrsmenge) empfohlen. Für das Risikomanagement wird empfohlen, sich aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes bei der Festlegung von Höchstmengen an ernährungsphysiologischen Aspekten zu orientieren.

10.5 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

ALS (1998) Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157-163.

Bamji MS (1969) Glutathione reductase activity in red blood cells and riboflavin nutritional status in humans. Clin. Chem. Acta 26: 263-269.

Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. Verlag Urban und Fischer, München/Jena, 3.Auflage.

Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M (2002) Vitamins - dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. Eur. J. Clin. Nutr. 56: 539-545.

Bitsch R (1997) Vitamin B2 (Riboflavin). In: Vitamine-Physiologie, Pathophysiologie, Therapie. HK Biesalski, J Schrezenmeir, P Weber, H Weiß (Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart-New York, p. 75-84.

Bognar A (1995) Vitaminverluste bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln. Ernährung/Nutrition 19: 411-416, 478-483, 551-554.

Boisvert WA, Mendoza I, Castaneda C, De Portocarrero L, Solomons NW, Gershoff SN, Russel RM (1993) Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. J. Nutr. 123: 915-925.

Buddecke E (1980) Grundriss der Biochemie, Verlag Walter de Gruyter, Berlin-New York, 6. neubearbeitete Auflage.

- Coopermann JM, Lopez R (1984) Riboflavin. In: Handbook of Vitamins (Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects). LJ Machlin (Ed.) Marcel Dekker Inc., New York-Basel.
- D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Elmadfa I et al (1998) Austrian Study on Nutritional Status, Österreichischer Ernährungsbericht.
- Elmadfa I, Leitzmann C (1988) Ernährung des Menschen. 3. Auflage. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
- EVM (2000) Expert Group on Vitamins and Minerals. Review of riboflavin. VM/00/15/P. Food Standards Agency (UK).
- EVM (2003) Report of the UK Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) on "Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals", May 2003, Thiamin (p. 74-80) / Riboflavin (p. 68-73).
- FNB (1998) US Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC.
- Greb A, Bitsch R, Leinert J, Simon-Schnaß I (1993) Interaktionen zwischen Vitamin B2 und B6. VitaMinSpur 8: 79-80.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Horwitt MK (1986) Interpretations of requirements for thiamin, riboflavin, niacin-tryptophan, and vitamin E plus comments on balance studies and vitamin B6. Am. J. Clin. Nutr. 44: 973-985.
- Horwitt MK, Harvey CC, Hills OW, Liebert E, Steinberg DL (1950) Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariboflavinosis. J. Nutr. 41/42: 247-264.
- Hulshof KFAM et al (1997-1998) 3rd Dutch National Food Consumption Survey.
- IUNA (2000) Irish Universities Nutrition Alliance. The North/South Ireland Food Consumption Survey. Food Safety Promotion Board, Dublin.
- JECFA (1969) Thirteen report. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Food Report Series No. 46A. ADD/7036. In (JECFA) 1954-1997.
- JECFA (1981) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Report TRS 669-JECFA 25/20.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al (2002) Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, Fourth Edition, Published by: Therapeutic Research Faculty, Stockton CA 95208, USA, p. 1081-1083.
- Kersting M, Hansen C, Schöch GZ (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. Z. Ernährungswiss. 34: 253-260.
- McKevoy GK (Ed.) (1998) AHFS Drug Information. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists.
- Micromedex Healthcare Series. Englewood, CO: Micromedex Inc.
- Sauberlich HE (1999) Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status (Modern Nutrition Series). CRC Press Inc., Cleveland, OH.

SCF (1993) Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Opinion expressed on 11 December 1992. Thirty-first series of Reports of the Scientific Committee for Food. Commission of the European Communities, Luxembourg.

SCF (1998) Opinion on Riboflavin as a colouring matter authorized for use in foodstuffs produced by fermentation using genetically modified *bacillus subtilis*. Opinion expressed on 10 December 1998).

SCF (2000) SCF/CS/NUT/UPPLEV/33 Final, 7 December 2000: Opinion of the Scientific on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B2.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M (1998) Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50: 466-470.

Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E (1994) High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: Results of an open pilot study. *Cephalalgia* 14: 328-329.

Soares MJ, Satyanarayana K, Bamji MS, Jacob CM, Ramana YV, Rao SS (1993) The effect of exercise on the riboflavin status of adult men. *Br. J. Nutr.* 69: 541-551.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. 6. Auflage, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

Turrini A (1994-1996) National Survey, INRAN, Rome (1994-1996).

Van der Beek EJ, van Dokkum W, Wedel M, Schrijver J, van den Berg H (1994) Thiamin, riboflavin and vitamin B6: Impact of restricted intake on physical performance in man. *J. Am. Coll. Nutr.* 13: 629-640.

WHO (1965) Nutrition in Pregnancy and Lactation. Report of a WHO Expert Committee. Techn. Rep. Series No. 302. WHO, Geneva.

1 Risikobewertung zu Niacin

1.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Niacin weisen darauf hin, dass die Aufnahme im Durchschnitt deutlich über der Menge liegt, die zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Niacin durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 3/4).

Aufgrund des unterschiedlichen Gefährdungspotentials von Nicotinsäure und Nicotinamid wurden von verschiedenen Gremien unterschiedliche ULs für diese beiden Verbindungen abgeleitet. Während die Aufnahme hoher Nicotinamidkonzentrationen nur selten Nebenwirkungen verursacht und für die Zufuhr aus Lebensmitteln keine unerwünschten Wirkungen bekannt oder zu erwarten sind, kann Nicotinsäure in Dosen über 30 mg bereits eine gefäß-erweiternde Wirkung haben und die fibrinolytische Aktivität des Blutes steigern. Aus Sicht des BfR besteht bei Verwendung von Niacin in Form von Nicotinamid in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln ein geringes gesundheitliches Risiko. Das gesundheitliche Risiko bei Verwendung von Nicotinsäure wird dagegen als hoch eingestuft (entsprechend Tabelle 2).

Sofern man den UL von Nicotinsäure für die Höchstmengenableitung zugrunde legt, bleibt kein Spielraum für die Verwendung von Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln, da dieser UL bereits durch die durchschnittliche Zufuhr über die übliche Nahrung erreicht wird. Das BfR empfiehlt, die Verwendung von Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln am ernährungsphysiologischen Bedarf zu orientieren und den Höchstwert von 17 mg in einer Tagesdosis nicht zu überschreiten.

Bei angereicherten Lebensmitteln bringt eine wesentliche Erhöhung der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen. Deshalb empfehlen wir, für einen zweckentsprechenden Vitaminzusatz in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels die einfache Menge (17 mg) der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr nicht zu überschreiten.

Zufuhrempfehlung	17 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	15,1	11,5
P 2,5	6,78	4,98
P 97,5	29,1	21,4
Tolerable Upper Intake Level	Nicotinsäure 10 mg/Tag Nicotinamid 900 mg/Tag	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	17 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	17 mg/Tagesverzehrmenge	
Auf die Verwendung von Nicotinsäure sollte grundsätzlich verzichtet werden		

Wichtiger Hinweis:

An dieser Stelle weicht die Onlineversion von der Printversion ab.
In der Printversion heißt es fälschlicherweise „Nicotinsäureamid“.

11.2 Nährstoffbeschreibung

11.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Unter der Bezeichnung Niacin werden die Vitamine Nicotinsäure und Nicotinsäureamid sowie die Coenzyme Nicotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) und Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat (NADP) zusammengefasst. Sie können im Organismus ineinander umgewandelt werden. Nicotinsäure und Nicotinamid werden zu den Vitaminen gerechnet, obwohl es sich im eigentlichen Sinne nicht um Vitamine handelt, da sie im Organismus aus Tryptophan synthetisiert werden können. Erst bei Tryptophanmangel (z.B. bei hauptsächlichlicher Ernährung mit Mais) ist eine Zufuhr von Niacin erforderlich.

Nicotinsäure (Pyridin-3-Carbonsäure, CAS-Nr. 59-67-6) und Nicotinsäureamid (Nicotinamid, Pyridin-3-Carbonsäureamid, CAS-Nr. 98-92-0) sind in gleicher Weise als Vitamin wirksame Substanzen und dienen im menschlichen Organismus zur Synthese der Coenzyme Nicotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) und Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat (NADP) (Bässler et al., 2002). In Deutschland sind Nicotinsäure und Nicotinsäureamid den Zusatzstoffen gleichgestellt (ZVerkV) und ebenfalls in diätetischen Lebensmitteln als Zusatzstoffe erlaubt (DiätVO, Anlage 2, Nr. 4.8). Beide Verbindungen werden auch in der Richtlinie 2001/15/EG der EU über Stoffe, die für Lebensmittel, die für besondere Ernährungszwecke bestimmt sind, und der Richtlinie 2002/46/EG für Nahrungsergänzungsmittel aufgeführt.

11.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Nicotinamid liegt in der Nahrung zumeist in Form der beiden Coenzyme NAD und NADP vor und wird bereits im Magen, zum größten Teil jedoch im oberen Dünndarm resorbiert, nachdem es zur freien Nicotinsäure aufgespalten wurde. In niedriger Konzentration erfolgt die Resorption natriumabhängig bzw. Carrier-vermittelt, nach höheren Dosen (3-4 g) durch passive Diffusion (Bässler et al., 2002). Nicotinsäure wird ebenfalls im gesamten Dünndarm rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Niacin besitzt einen hohen first-pass Metabolismus, so dass im niedrigen Dosisbereich Nicotinamid und Nicotinsäure lediglich in Form der Coenzyme NAD und NADP in die systemische Zirkulation gelangen und in Erythrozyten und im Gewebe gespeichert werden. Endprodukte des Niacinstoffwechsels werden vornehmlich als N₁-Methylnicotinamid und N₁-Methyl-2-pyridon-5-carbonsäureamid im Harn ausgeschieden (Gaßmann, 1997; Knip et al., 2000).

Funktion: Im menschlichen Organismus ist Niacin in Form der beiden Coenzyme NAD und NADP in Verbindung mit spezifischen Enzymen an einer Vielzahl von Oxidations- und Reduktionsreaktionen beteiligt. Sie spielen bei Glykolyse, Lipidsynthese und Energiegewinnung eine wichtige Rolle. Ihre Funktion liegt in der reversiblen Aufnahme und Abgabe von Reduktionsäquivalenten (Wasserstoff) (Bässler et al., 2002).

Bedarf: Da der Organismus einen Teil der mit Nahrungsproteinen zugeführten essentiellen Aminosäure Tryptophan in Leber und Niere direkt in NAD und NADP umwandeln kann, setzt sich die gesamte Versorgung mit Niacin aus einem exogenen Anteil aus der Nahrung und einem endogenen Anteil aus dem Tryptophanstoffwechsel zusammen. Daher wird der Niacinbedarf bzw. die wünschenswerte Höhe der Zufuhr in "Niacinäquivalenten" angegeben, wobei ein Niacinäquivalent entweder 1 mg Nicotinsäure oder 60 mg Tryptophan entspricht, da im Stoffwechsel aus 60 mg Tryptophan theoretisch 1 mg Niacin entstehen kann. Aufgrund des endogenen Syntheseweges kann der Niacintagesbedarf nur geschätzt werden (Bässler et al., 2002).

Im Gutachten des SCF zur Ableitung eines UL für Niacin vom 17. April 2002 wird festgestellt, dass unter normalen ausgewogenen Ernährungsbedingungen aufgrund der endogenen Niacin-

cinsynthese aus Tryptophan der Niacinbedarf ausreichend gedeckt wird, so dass eine zusätzliche Zufuhr von präformiertem Niacin durch die Nahrung und somit auch die 1993 vom SCF empfohlene tägliche Zufuhr von 9-8 mg Niacinäquivalenten nicht unbedingt notwendig ist (SCF, 2002).

Wegen der Abhängigkeit vom Energieverbrauch haben WHO und FAO für die zu empfehlende Zufuhr eine Berechnungsgrundlage von 1,6 mg NE (Niacinäquivalente)/MJ (= 6,7 mg/1000 kcal) vorgeschlagen, wobei Erwachsene nicht weniger als 13 mg NE täglich aufnehmen sollten (Gaßmann, 1997). Diese Empfehlung wurde auch vom D-A-CH übernommen. Daraus ergeben sich für Kinder und Erwachsene folgende Zufuhrempfehlungen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000):

Tabelle 14: Zufuhrempfehlungen für Niacin

Alter	Empfehlung	
	männlich	weiblich
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	7 mg NE/Tag	
4 bis unter 7 Jahre	10 mg NE/Tag	
7 bis unter 10 Jahre	12 mg NE/Tag	
10 bis unter 13 Jahre	15 mg NE/Tag	13 mg NE/Tag
13 bis unter 15 Jahre	18 mg NE/Tag	15 mg NE/Tag
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 25 Jahre	17 mg NE/Tag	13 mg NE/Tag
25 bis unter 51 Jahre	16 mg NE/Tag	13 mg NE/Tag
51 bis unter 65 Jahre	15 mg NE/Tag	13 mg NE/Tag
>65 Jahre	16 mg NE/Tag	13 mg NE/Tag

Da während der Schwangerschaft eine gesteigerte Umwandlung von Tryptophan in Niacin stattfindet, erhöht sich der exogene Niacinbedarf nicht. Wegen des erhöhten Energiebedarfs (+ 1,1 MJ/Tag bzw. 255 kcal/Tag) wird aber dennoch eine zusätzliche Niacinzufuhr für Schwangere von 2 mg/Tag empfohlen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000): Schwangere sollten folglich ab dem 4. Monat 15 mg NE pro Tag aufnehmen.

In 750 ml Frauenmilch werden bis zu 1,3 mg aus der Nahrung vorgebildetes Niacin (sowie aus Tryptophan theoretisch 2,8 mg NE, bei unbekannter Umsetzungsrate) sezerniert. Da gestillte Säuglinge keine Mangelerscheinungen erkennen lassen, wird für die Zufuhr beim jungen (nicht gestillten) Säugling daraus ein Schätzwert von aufgerundet 2 mg/Tag vorgebildetes Niacin und für Stillende wird eine zusätzliche Zufuhr empfohlen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Fankhänel und Gaßmann, 1998).

Daraus ergibt sich folgende Zufuhrempfehlung:

	Empfehlung
Stillende	17 mg NE/Tag
gestillte Säuglinge	
nicht-gestillte Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate	2 mg Niacin/Tag
4 bis unter 12 Monate	5 mg NE/Tag

11.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Niacin ist in unterschiedlichen Konzentrationen in fast allen Nahrungsmitteln enthalten. Hierzulande steuern vor allem Fleisch, Fisch, Brot- und Backwaren, Bier, Kartoffeln sowie Milch- und Milchprodukte zur Niacinversorgung bei. In tierischen Lebensmitteln kommt Niacin ungebunden vor. Die Bioverfügbarkeit aus tierischer Nahrung erreicht fast 100%. In pflanzlichen Nahrungsmitteln ist Niacin überwiegend an Makromoleküle gebunden und nur zu 30% bioverfügbar (Mensink et al., 2002; Sebrell und Butler, 1938). Besonders hoch ist der Gehalt an freier Nicotinsäure in geröstetem Kaffee. Dies beruht auf der Demethylierung des Trigonellin durch den Röstprozess (BGA, 1990).

Versorgungszustand: Da weit mehr als die Hälfte des Niacins vom Organismus aus Tryptophan synthetisiert wird und sich die Bioverfügbarkeit des Niacins aus Nahrungsmitteln sehr unterschiedlich darstellt, ist eine Bewertung der Niacinversorgung durch eine exakte Zufuhrberechnung kaum möglich. In der VERA-Studie (Band IV) ist daher zur Beurteilung des Niacinversorgungszustandes die Ausscheidung des Metaboliten NMNA = N-Methyl-Nicotinamid im 24-h-Harn gemessen worden (Heseker et al., 1992). Die NMNA-Werte zeigen eine sehr große Streubreite. Bei 5,3% der Untersuchten wurden Werte unter dem Referenzwert gemessen. Der VERA-Studie (Band III) ist zu entnehmen, dass bei Einbeziehung aller Personengruppen in der deutschen Bevölkerung eine mediane Zufuhr von 12,9 mg präformiertem Niacin aus der Nahrung (ohne Niacinäquivalente) pro Tag erreicht wird (Heseker et al., 1994), wobei die höchste Niacinaufnahme in der 97,5 Perzentile der 35-44-jährigen Männer bei 32,3 mg liegt.

Die DONALD-Studie, die die Ernährung einer Kohorte von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren longitudinal beschreibt, hat neben der Niacinaufnahme aus der üblichen Nahrung auch den Einfluss von angereicherten Lebensmitteln auf die Niacinzufuhr untersucht. Die Gesamtzufuhr von Niacinäquivalenten steigt altersabhängig und liegt in allen Altersgruppen 20-50% über der empfohlenen Zufuhr, so dass eine Nährstoffanreicherung nicht nötig ist (Kersting et al., 2000). In Deutschland vorhandene angereicherte Lebensmittel tragen laut DONALD-Studie derzeit zu etwa 20% zur Niacinversorgung in den Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen bei, und es werden dadurch Zufuhrmengen von bis zu 160% der Empfehlungen erreicht (Kersting et al., 1995; Sichert-Hellert und Kersting, 2001).

Nach den Ergebnissen des im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 durchgeführten Ernährungssurveys, ergab sich bei Männern eine mediane Aufnahme von 38 mg NE und 29 mg NE bei Frauen, bei regelmäßigen Anwendern von Vitaminsupplementen lag die mediane Niacinaufnahme bei 42,5 mg (25.-75. Perzentile: 36,6-52,5 mg) (Mensink et al., 2002). Damit liegt in der Bundesrepublik Deutschland die Niacinaufnahme der Bevölkerung weit über der vom D-A-CH empfohlenen täglichen Zufuhr, nur 0,6% der Bevölkerung unterschreiten diese Mengen (Mensink et al., 2002). Nach Angaben des SCF zeigen die Verzehrdaten anderer europäischer Länder ebenfalls, dass die durchschnittliche Aufnahme ca. 200% der empfohlenen Zufuhr von Niacinäquivalenten beträgt (SCF, 2002). Die hohe Protein- und somit auch Tryptophanzufuhr trägt dazu bei, dass eine ausreichende Niacinversorgung der Bevölkerung gewährleistet ist.

Arzneimittel: Nicotinamid wird als Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe bei Niacinmangelzuständen infolge von Mangel- oder Fehlernährung, gesteigertem Bedarf oder bei Malabsorption durch gastrointestinale Erkrankungen verwendet (BGA, 1989). Zur Prophylaxe werden orale Dosen von 8-10 mg/Tag, zur Therapie 40-250 mg/Tag empfohlen.

Neben der Therapie und Prophylaxe von Nicotinsäuremangelzuständen infolge von Mangel- oder Fehlernährung bzw. gesteigertem Bedarf sowie bei Mangelzuständen infolge gastrointestinaler Erkrankungen wird Nicotinsäure als Arzneimittel auch zur Therapie von primären

und sekundären Hyperlipoproteinämien angewendet (BGA, 1990). Zur Prophylaxe werden 15-30 mg/Tag, zur Therapie mehrmals täglich 50-100 mg empfohlen. Zur Behandlung von Hyperlipidämien wird eine Tagesdosierung von 3-6 g vorgeschlagen.

11.3 Risikocharakterisierung

11.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Die Risikobewertung leitet sich aus Untersuchungen mit niacinhaltigen Supplementen und Arzneimitteln ab. Für unerwünschte Wirkungen durch Niacinaufnahme über die Nahrung gibt es keinen Anhalt.

Aufgrund ihres unterschiedlichen Gefährdungspotentials ist eine getrennte Bewertung von Nicotinsäure und Nicotinamid erforderlich.

Nicotinsäure: Nicotinsäure übt in Dosen über 30 mg eine gefäßerweiternde Wirkung aus und kann die fibrinolytische Aktivität des Blutes steigern. Zudem ist bei dieser Dosierung mit Flush, Pruritus, Hitzegefühl und z.T. auch mit Urticaria zu rechnen, die Verabreichung von 300-1500 mg Nicotinsäure kann Übelkeit und Erbrechen bewirken. Bei hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum können Sodbrennen, Inappetenz, Völlegefühl, Hyperazidität, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe sowie Zeichen einer Leberschädigung (Anstieg von Transaminasen und/oder alk. Phosphatase) auftreten (Gray et al., 1994; Rader et al., 1992). Zusätzlich ist bei Dosen ab 3 g mit einer Verminderung der Glucosetoleranz, mit einem Anstieg der Harnsäurespiegel und vereinzelt mit toxischen Makulaveränderungen zu rechnen (Bässler et al., 2002; BGA, 1990; Gaßmann, 1997).

Das Auftreten von Flush stellt für Nicotinsäure die limitierende Nebenwirkung dar. Ab einer Dosierung von 50 mg/Tag war diese unerwünschte Wirkung in verschiedenen klinischen Studien zu beobachten (SCF, 2002; Sebrell und Butler, 1938; Spies et al., 1938). Diese Dosis wird vom amerikanischen Food and Nutrition Board (FNB) als LOAEL angesehen, während der SCF einen LOAEL von 30 mg definiert, basierend auf der Studie von Sebrell, bei der 2 von 6 Patienten, die Nicotinsäure oral über 92 Tage einnahmen, bereits bei einer Dosis von 30 mg mit gelegentlichem Flush reagierten (FNB, 1998; SCF, 2002; Sebrell und Butler, 1938; Spies et al., 1938).

Nicotinamid: Die Aufnahme hoher Nicotinamidkonzentrationen verursacht nur selten Nebenwirkungen. Sehr selten wurden gastrointestinale Störungen und in Einzelfällen hepatotoxische Reaktionen nach hochdosierten Nicotinamidbehandlungen mit bis zu 3 g/Tag beschrieben (Bässler et al., 2002; Knip et al., 2000; Rader et al., 1992). Basierend auf klinischen Studien an Patienten mit hohem Risiko eines Diabetes mellitus, die Nicotinamid in höheren Dosierungen bis zu 3 Jahren ohne wesentliche Nebenwirkungen eingenommen haben, definiert der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission (SCF) für **Nicotinamid** eine Dosis von **25 mg/kg/Tag** als **NOAEL**, ein **LOAEL** wird nicht definiert (Knip et al., 2000; SCF, 2002). Flush und Pruritus zeigten sich nicht in klinischen Studien (Bässler et al., 2002; Knip et al., 2000).

Nicotinamid führt sogar in hohen Dosen nur zu geringen Nebenwirkungen und wird daher der Nicotinsäure oft vorgezogen (Gaßmann, 1997; Hesecker et al., 1994).

11.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Die Anzeichen eines Niacinmangels werden durch die 3-D-Symptomatik charakterisiert: Dermatitis - Diarrhöe - Demenz. Niacinmangel führt über ein uncharakteristisches Prodromalstadium mit Appetit- und Gewichtsverlust, Unwohlsein und Schlaflosigkeit sowie Schwindelanfällen letztendlich zur Pellagra, einer charakteristischen, scharf begrenzten, ödematösen

Dermatitis. Eine partielle Atrophie der Darmschleimhaut ist die Ursache der Diarrhöe und als Ursache der neuropsychiatrischen Veränderungen wird vorwiegend ein Mangel an Serotonin im Gehirn angesehen (Bässler et al., 2002; Hanck, 1986). In Entwicklungsländern sind Proteinmangel und einseitige Ernährung mit Mais oder Sorghumhirse die häufigsten Ursachen von Pellagra. In diesen Getreidesorten liegt Niacin größtenteils gebunden an das Peptid Niacytin vor und wird nicht resorbiert. In Industrieländern mit ausgewogenem Nahrungsangebot werden Pellagrasymptome (Pellagroid) zumeist nur in Verbindung mit chronischem Alkoholismus, Leberzirrhose und chronischen Diarrhöen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) festgestellt. Ein Niacinmangel kann auch bei der nicht therapierten, autosomal-rezessiv vererblichen Hartnup-Krankheit infolge intestinaler und tubulärer Resorptionsstörung neutraler Aminosäuren (BGA, 1989; 1990; Manske et al., 1999) oder bei erhöhtem Verbrauch an Tryptophan zur Serotoninsynthese im Falle eines Carcinoid-Syndroms auftreten (Hanck, 1986). Der Nicotinsäurestoffwechsel kann aber auch durch verschiedene Arzneimittel an unterschiedlichen Stellen gestört sein und dadurch einen Niacinmangel hervorrufen, z.B. durch bestimmte Analgetika, Antidiabetika, Psychopharmaka, Antiepileptika, Tuberkulostatika, Immunsuppressiva und Zytostatika (Hanck, 1986).

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Erhebungen über die Aufnahme von Niacin weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Niacin durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 3/4).

11.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Niacin weist eine geringe Toxizität auf. Eine Hypervitaminose durch eine übermäßige Aufnahme aus der Nahrung einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln wurde bisher nicht beschrieben.

Nicotinsäure: Bei sehr hohen Zufuhrmengen von Nicotinsäure pro Tag können gelegentlich unerwünschte Wirkungen wie Sodbrennen, Inappetenz, Völlegefühl, Hyperazidität, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe sowie Zeichen einer Leberschädigung (Anstieg von Transaminasen und/oder alk. Phosphatase) auftreten. Zusätzlich sind Verminderungen der Glucosetoleranz, ein Anstieg der Harnsäurespiegel und vereinzelt toxische Makulaveränderungen beschrieben worden. Nach einer mehrmonatigen Einnahme von 1,5-3 g Nicotinsäure pro Tag traten hepatotoxische Wirkungen auf, wie Gelbsucht, abnormale Leberwerte (z.B. erhöhte Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase- und alkalische Phosphatasespiegel), wobei diese Symptome vereinzelt aber auch schon nach einer zweimonatigen Einnahme von 0,5 g/Tag in Erscheinung traten (Bässler et al., 2002; BGA, 1990).

Nicotinamid: Die Aufnahme hoher Dosen Nicotinamid verursacht nur selten Nebenwirkungen (Bässler et al., 2002; Knip et al., 2000).

11.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Niacin

Während der SCF in seiner Bewertung zwischen Nicotinsäure und Nicotinamid aufgrund des unterschiedlichen Gefährdungspotentials getrennte Höchstwerte festlegt, definiert das amerikanische FNB einen Höchstwert für Niacin unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Toxizität. Basierend auf einem LOAEL von 50 mg leitet der FNB bezüglich der täglichen **Niacin**aufnahme für die einzelnen Personengruppen folgende ULs ab (FNB, 1998):

Alter	UL
1 - 3 Jahre	10 mg Niacin/Tag
4 - 8 Jahre	15 mg Niacin/Tag
9 - 13 Jahre	20 mg Niacin/Tag
14 - 18 Jahre	30 mg Niacin/Tag
≥ 19 Jahre	35 mg Niacin/Tag
Schwangere und Stillende	35 mg Niacin/Tag

Nicotinsäure: Basierend auf der ab 30 mg auftretenden Hautrötung etabliert der SCF als **UL** (Tolerable upper intake level) bezüglich der täglichen Aufnahme von **Nicotinsäure** in seinem Gutachten einen Wert von **10 mg/Tag für Erwachsene**, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass dieser Wert für Schwangere und Stillende aufgrund fehlender Erfahrungen und klinischer Studien keine Gültigkeit hat. Bei der Festsetzung des ULs für Kinder wurde das durchschnittliche Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe zugrunde gelegt (SCF, 2002). Demnach gilt für

Alter	UL
1 - 3 Jahre	2 mg Nicotinsäure/Tag
4 - 6 Jahre	3 mg Nicotinsäure/Tag
7 - 10 Jahre	4 mg Nicotinsäure/Tag
11 - 14 Jahre	6 mg Nicotinsäure/Tag
15 - 17 Jahre	8 mg Nicotinsäure/Tag

Die Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat in ihrem Berichtsentwurf sowohl für Nicotinsäure als auch für Nicotinamid die Datenlage als unzureichend zur Ableitung eines sicheren Höchstwertes bewertet. Statt dessen wurde ein sog. Guidance-Wert für Nicotinsäure, basierend auf einem NOAEL von 50 mg für Flush, in Höhe von 17 mg/Tag vorgeschlagen, der sich nur auf Supplemente bezieht (Food Standards Agency, 2003).

Nicotinamid: Für Nicotinamid wurde vom SCF ein UL von 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. **900 mg/Tag für Erwachsene** festgesetzt, ausgehend von einem NOAEL von 25 mg/kg KG und einem Unsicherheitsfaktor von 2, da Erwachsene Nicotinamid möglicherweise langsamer eliminieren als die Studiengruppe, die vornehmlich aus Kindern bestand. Ausgenommen sind Schwangere und Stillende (SCF, 2002). Für Kinder gelten folgende Werte:

Alter	UL
1 - 3 Jahre	150 mg Nicotinamid/Tag
4 - 6 Jahre	220 mg Nicotinamid/Tag
7 - 10 Jahre	350 mg Nicotinamid/Tag
11 - 14 Jahre	500 mg Nicotinamid/Tag
15 - 17 Jahre	700 mg Nicotinamid/Tag

Für Nicotinamid wurde vom EVM, basierend auf einem NOAEL von 25 mg/kg/d, ein Guidance-Wert vom 500 mg/Tag festgelegt, der sich nur auf Supplemente bezieht (Food Standards Agency, 2003).

Nach Aussage des SCF wird Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln überwiegend in Form von Nicotinamid verwendet, das im Vergleich zu Nicotinsäure eine sehr viel geringere Toxizität aufweist. Aufgrund der schon in niedrigen Dosierungen auftretenden unerwünschten Wirkungen von Nicotinsäure sollte diese u.E. weder in Nahrungsergänzungsmitteln noch zur Anreicherung von Lebensmitteln eingesetzt werden (SCF, 2002)

11.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln

In anderen Kapiteln unseres Berichtes hatten wir die Höchstmengen für Mikronährstoffe zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$TL = \frac{UL - DINF}{MEF}$$

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97,5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97,5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Für die Ableitung einer Höchstmenge für die Verwendung von Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln ist diese Formel nur bedingt geeignet, weil eine Bewertung der Niacinversorgung durch eine Zufuhrberechnung nur schwer möglich ist, da weit mehr als die Hälfte des Niacins aus Tryptophan synthetisiert wird und bei der Erhebung von Verzehrdaten nicht nach Nicotinsäure und Nicotinamid differenziert wurde.

Im folgenden werden verschiedene Optionen für die Verwendung von Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln vorgestellt.

a) Beibehaltung der bisherigen Praxis

Das BgVV hat in seinem 1998 herausgegebenen Informationsblatt "*Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln*" vorgeschlagen, nicht mehr als das Dreifache der von der DGE zum damaligen Zeitpunkt empfohlenen täglichen Niacinaufnahmemenge in Nahrungsergänzungsmitteln zuzulassen, wobei die Altersgruppe mit dem höchsten Bedarf zugrunde gelegt wurde. Daher wurden als Höchstdosis **60 mg** (3 x 20 mg) Niacin festgelegt (ALS, 1998; BgVV, 1998).

Vorteile: Es sind keine gesundheitlichen Vorteile erkennbar.

Nachteile: Unter dem Blickwinkel der vorgenommenen Risikobewertung für Nicotinsäure erscheint die Menge von 60 mg/d Niacin zu hoch für einen sicheren Umgang mit Nahrungsergänzungsmitteln.

b) Begrenzung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln auf die einfache empfohlene Tagesdosis von Niacin (= aufgerundet 17 mg)

Vorteile: Diese Obergrenze entspricht der Zufuhrempfehlung und orientiert sich am tatsächlichen Bedarf. Gesundheitliche Risiken für den Verbraucher können ausgeschlossen werden.

Nachteile: Da der vom SCF definierte UL für Nicotinsäure 10 mg/d beträgt, würde auch durch die Höchstmenge von 17 mg in Nahrungsergänzungsmitteln die Gefahr bestehen, den UL zu überschreiten, sofern nicht ausschließlich Nicotinamid für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln zugelassen wird.

- c) Übernahme der D-A-CH-Empfehlung, max. 35 mg Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln zu verwenden

Vorteile: kein Vorteil erkennbar

Nachteile: siehe Option b)

11.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Niacin in angereicherten Lebensmitteln

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis des nicht beschränkten potentiellen Zusatzes von Niacin zu Nahrungsmitteln

Vorteile: Es sind keine gesundheitlichen Vorteile erkennbar.

Nachteile: Die VitaminVO wurde 1942 in das Lebensmittelrecht integriert (VitaminVO, 1994). Seit dieser Zeit hat die Verwendung von Vitaminen für die Anreicherung von Lebensmitteln zugenommen. Angereicherte Lebensmittel werden in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrmenge verzehrt, so dass je nach Lebensmittelauswahl und Ernährungsgewohnheiten die Niacinzufuhr eine Größenordnung erreichen könnte, bei der unerwünschte Wirkungen nicht ausgeschlossen werden können.

Da Nicotinsäure eine sehr geringe Sicherheitsmarge besitzt, besteht auf jeden Fall Regelungsbedarf.

- b) Anreicherung von Lebensmitteln mit dem Einfachen der Tageszufuhrempfehlung (17 mg) Niacin

Vorteile: Die einfache empfohlene Tageszufuhrempfehlung orientiert sich an ernährungsphysiologischen Aspekten, da hierdurch eher als bei höherer Anreicherung berücksichtigt wird, dass Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrmenge verzehrt werden.

Nachteile: Da der vom SCF definierte UL für Nikotinsäure 10 mg pro Tag beträgt, würde auch durch die Höchstmenge von 17 mg Niacin die Gefahr bestehen, den UL für Nikotinsäure zu überschreiten, sofern nicht ausdrücklich Nikotinamid für die Anreicherung von Lebensmitteln zugelassen wird.

Es wird empfohlen, Nicotinsäure als zulässige Niacinverbindung zu streichen, da das gesundheitliche Risiko im Falle einer Überdosierung als sehr hoch eingestuft werden muss. Dagegen wird das Risiko für die Verwendung von Nicotinamid selbst bei Zufuhr hoher Dosen als gering eingeschätzt.

Da die Niacinversorgung in der Bundesrepublik Deutschland mehr als ausreichend ist, gibt es keinen Grund, Niacin Nahrungsergänzungsmitteln zuzusetzen. Solange unter Niacin auch Nicotinsäure subsummiert wird, wird empfohlen, die Höchstmenge für die Verwendung von Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln auf die Zufuhrempfehlung von 17 mg pro Tagesverzehrdosis zu beschränken (Option b).

Das BfR empfiehlt für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Niacin eine Obergrenze von 17 mg in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels nicht zu überschreiten (Option b).

11.5 Literatur

- ALS (1998) Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157.
- Bässler K-H, Grün E, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.
- BGA (1989) Monographie: Nicotinamid. Bundesanzeiger Nr. 148 vom 10.08.1989, S. 3816.
- BGA (1990) Monographie: Nicotinsäure. Bundesanzeiger Nr. 76 vom 21.04.1990, S. 2154.
- BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Fankhänel S, Gaßmann B (1998) Dietary Reference Intakes, Report 2. Vitamine B1, B2, B6, B12, Niacin, Folsäure, Pantothensäure, Biotin, Cholin. Ernährungs-Umschau 45: 298-299.
- FNB (1998) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Report: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline, p.123-149. <http://books.nap.edu/books/0309065542/html/144.html#pagetop>.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003.
- Gaßmann B (1997) Niacin - Definition, Ernährungsphysiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. Ernährungs-Umschau 44: 10 (1997).
- Gray DR, Morgan T, Chretien SD, Kashyap ML (1994) Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans. Ann. Intern. Med. 121: 252-258.
- Hanck A (1986) Arzneimitteltherapie heute, Spektrum Vitamine, Band 42, Aesopus-Verlag Zug AG, Schweiz.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 150/178.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W (2000) Vitamin intake of 1-18-year-old German children and adolescents in the light of various recommendations. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 70: 48-53.
- Kersting M, Hansen C, Schöch, G (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. Z. Ernährungswiss 34: 253-260.
- Knip M, Douek IF, Moore PT et al. (2000) Safety of high dose nicotinamide: a review. Diabetologia 43: 1337-1345.
- Manske U, Schäfer PK, Laupert-Deick C (1999) Pellagra und Pellagroid durch Niacinmangel. Verdauungskrankheiten 17: 215-220.

Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hinzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin.

Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN (1992) Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am. J. Med.* 92: 77-81.

SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Intake Levels of Nicotinic Acid and Nicotinamide (Niacin) vom 17.04.2002.

Sebrell WH, Butler RE (1938) A reaction to the oral administration of nicotinic acid. *JAMA* 111: 2286-2287.

Sichert-Hellert W, Kersting M (2001) Trendwende im Beitrag angereicherter Lebensmittel zur Nährstoffzufuhr? - Ergebnisse der DONALD Studie. *Ernährung im Fokus* 1: 203-206.

Spies TD, Bean WB, Stone RE (1938) The treatment of subclinical and classic pellagra. Use of nicotinic acid, nicotinamide and sodium nicotinate, with special reference to the vasodilator action and the effect on mental symptoms. *JAMA* 111: 584-592.

VitaminVO (1994) Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel vom 01.09.1942, zuletzt geändert am 25.11.1994.

12 Risikobewertung von Vitamin B₆

12.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₆ weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird (Versorgungskategorie 4). Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin B₆ durchgeführten biochemischen Untersuchungen belegen suboptimale Werte nur bei einem geringen Teil der bundesdeutschen Bevölkerung. Zu den Risikogruppen gehören untergewichtige Personen, ältere Menschen mit geringer Nahrungsaufnahme und Personen mit chronisch hohem Alkoholkonsum bzw. Alkoholmissbrauch.

Vitamin B₆ ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen in Hinblick auf die 97,5-Perzentile der zu erwartenden Zufuhr und der Höhe des UL von 25 mg/Tag für Erwachsene (SCF) bezüglich etwaig auftretender gesundheitlich unerwünschter Effekte der mittleren Risikokategorie zuzuordnen ("mäßiges Risiko").

Für Nahrungsergänzungsmittel wird vom BfR aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes pro Tagesverzehrsmenge eine Höchstmenge an Vitamin B₆ von 5,4 mg für Erwachsene (Kinder und Jugendliche entsprechend weniger) empfohlen.

Bei angereicherten Lebensmittel wird vom BfR aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes vorgeschlagen, pro zu erwartender Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Vitamin B₆ nicht zu überschreiten, entsprechend für Erwachsene und Jugendliche 1,2 mg bis 1,6 mg, Kinder entsprechend weniger.

Zufuhrempfehlung	1,2-1,6 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	1,79	1,43
P 2,5	1,0	0,68
P 97,5	3,43	2,86
Tolerable Upper Intake Level	Erwachsene 25 mg/Tag Kinder/Jugendliche altersabhängig 5-20 mg/Tag	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	5,4 mg/Tagesdosis (Erwachsene)	
angereicherten Lebensmitteln	1,2-1,6 mg/Tagesverzehrsmenge	

12.2 Nährstoffbeschreibung

12.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Vitamin B₆ ist nach einem Vorschlag der IUPAC-IUB-Kommission (1973) der offizielle Name für alle 3-Hydroxy-2-methylpyridin-Derivate mit biologischer Aktivität des Pyridoxins (CAS-Nr. 65-23-6). Zu den wichtigsten biologisch aktiven Derivaten zählen außerdem noch Pyridoxal und Pyridoxamin, sowie die jeweiligen 5'-Phosphorsäureester, welche Coenzyme darstellen. Alle 6 Derivate können im Stoffwechsel ineinander umgewandelt werden und haben insofern gleiche Vitaminaktivitäten. Sie bilden das metabolisch aktive Pyridoxal-5'-phosphat und Pyridoxamin-5'-phosphat (Bässler et al., 2002).

Als Vitaminverbindungen sind für den Zusatz zu Lebensmitteln Pyridoxin (als Alkohol: Pyridoxol, als Aldehyd: Pyridoxal, als Amin: Pyridoxamin) und Pyridoxinhydrochlorid (CAS-Nr. 58-56-0) allgemein zugelassen (ZVerKV, Anl. 2, Liste 11, VitaminVO). Nach dem Vorschlag

für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) dürfen Pyridoxinhydrochlorid und Pyridoxin-5'-phosphat (CAS-Nr. 54-47-7) Lebensmitteln zugesetzt werden. Pyridoxinhydrochlorid und Pyridoxin-5'-phosphat werden auch in der europäischen Liste von Stoffen aufgeführt, welche bei der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen (Richtlinie 2002/46/EG, 10.06.2002).

Vitamin B₆ zählt zur Gruppe der wasserlöslichen Vitamine. Pyridoxinhydrochlorid ist in wässrigen sauren Lösungen recht stabil, nicht jedoch in neutralen und alkalischen Lösungen und empfindlich gegen Tageslicht bzw. UV-Licht. Pyridoxin ist relativ hitzestabil, während Pyridoxamin und vor allem Pyridoxal hitzelabil sind. Die Vitamin-B₆-Labilität gegenüber Hitze ist verantwortlich für Verluste beim Sterilisations- und Trocknungsprozess von Milch. Sonneneinwirkung auf Milch in klaren Glasflaschen kann innerhalb von Stunden nahezu 50% des Vitamin B₆ zerstören. Trotz schonender Behandlung der Lebensmittel müssen Zubereitungsverluste dieses Vitamins von im Mittel ca. 20% einkalkuliert werden, bei Pyridoxal und Pyridoxamin aus Lebensmitteln tierischer Herkunft können diese Verluste sogar 30-40% ausmachen (Bässler et al., 2002; D-A-CH, 2000).

12.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Die Absorption von Vitamin B₆ erfolgt vorwiegend im proximalen Jejunum, daneben auch im Ileum, durch passive Diffusion bei höheren Dosen bzw. durch aktiven Prozess bedarfsgesteuert bei niedrigen Dosen nach Hydrolyse (Bässler, 2002). Die Bioverfügbarkeit von glycosyliertem Vitamin B₆ pflanzlicher Herkunft ist sehr unterschiedlich (0-80%) (Gregory, 1997), während die frei vorkommenden Vitamin-B₆-Formen schnell und effektiv absorbiert werden. Die Bioverfügbarkeit aus einer in Deutschland üblichen Mischkost kann mit ca. 75% angegeben werden. Der Hauptanteil des absorbierten Vitamin B₆ wird von den Leberzellen aufgenommen und phosphoryliert. Große Anteile des vom Körper retinierten Vitamin B₆ werden in der Leber gespeichert bzw. als Pyridoxal-5'-phosphat von der Glykogenphosphorylase im Muskel gebunden. Nur 0,1% befindet sich im Blutkreislauf. Enzymgebundenes Pyridoxal-5'-phosphat ist somit die wichtigste Speicherform für Vitamin B₆. Die Halbwertszeit von Pyridoxin beträgt 15-20 Tage (EVM, 2003). Bei ausreichender Versorgung beträgt der Gesamtkörperbestand an Vitamin B₆ ca. 100 mg, wovon durchschnittlich 2 mg pro Tag ausgeschieden werden (Heseker, 1997). Andere Autoren gehen von einem Gesamtkörperbestand von 6 bis 27 mg aus (EVM, 2003). In der Leber und in geringerem Umfang in den Nieren wird nicht enzymgebundenes Pyridoxal-5'-phosphat zu Pyridoxal dephosphoryliert und zur biologisch inaktiven 4-Pyridoxinsäure oxidiert, dem wichtigsten Abbauprodukt im Stoffwechsel dieses Vitamins. 4-Pyridoxinsäure wird renal eliminiert und mit dem Urin ausgeschieden (Heseker, 1997).

Funktion: In seinen Coenzymformen Pyridoxalphosphat (PLP) und Pyridoxaminphosphat (PMP) ist Vitamin B₆ an zahlreichen enzymatischen Umsetzungen beteiligt, vorwiegend im Aminosäurestoffwechsel, z.B. im Rahmen des Homocysteinestoffwechsels, und bei der Nucleotidsynthese. Das Vitamin ist an vielen Gruppenübertragungsreaktionen beteiligt, vor allem Transaminierungen und Decarboxylierungen. Daneben werden von Vitamin-B₆-Funktionen des Nervensystems, der Immunabwehr und der Hämoglobinsynthese beeinflusst (D-A-CH, 2000; Reynolds, Leklem, 1988; Zemleni, 1997). Unabhängig von der Coenzymfunktion scheint PLP auch die Wirkung von Steroidhormonen zu modulieren und eine Funktion bei der Genexpression zu haben (Heseker, 1997).

Bedarf: Die Reserve- bzw. Speicherkapazität des erwachsenen Menschen für Vitamin B₆ reicht für eine Zeit von 2-6 Wochen (D-A-CH, 2000). Gesunde Erwachsene bleiben bei einer täglichen Zufuhr von 1,2 mg bis 2 mg im Rahmen einer üblichen gemischten Kost frei von biochemischen Mangelzeichen (Saubert, 1964; Selhub et al., 1993). Der Bedarf an Vitamin B₆ stellt keine konstante Größe dar, sondern ist wegen seiner zentralen Rolle im Amino-

säuren-Stoffwechsel vom Proteinumsatz abhängig (Hansen et al., 1997; Miller et al., 1986; Sauberlich, 1964). Zur Ableitung der Empfehlungen wird ein Faktor von etwa 0,02 mg (D-A-CH, 2000) bzw. 0,015 mg (SCF, 2000) Vitamin B₆ pro Gramm empfohlene Proteinzufuhr vorgeschlagen und den Zufuhrempfehlungen zugrunde gelegt. Bei höherer Proteinzufuhr als der empfohlenen erhöht sich entsprechend dem genannten Faktor auch die empfohlene Zufuhr für Vitamin B₆. Frauenmilch enthält im Durchschnitt 14 µg Vitamin B₆ pro 100 ml (Souci et al., 2000). Mangels direkter Messungen des Bedarfs an Vitamin B₆ ergibt sich beim voll gestillten Säugling der Schätzwert aus der Zufuhr mit der Frauenmilch. Die jetzigen Referenzwerte liegen etwa 20% unter den DGE-Empfehlungen von 1991, was auf die niedrigere Proteinempfehlung in den aktuellen D-A-CH-Referenzwerten (2000) zurückzuführen ist.

Tabelle 15: Empfohlene Zufuhr von Vitamin B₆

Lebensalter	Männliche Personen (mg/Tag)	Weibliche Personen (mg/Tag)
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate (Schätzwert)	0,1	0,1
4 bis unter 12 Monate	0,3	0,3
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	0,4	0,4
4 bis unter 7 Jahre	0,5	0,5
7 bis unter 10 Jahre	0,7	0,7
10 bis unter 13 Jahre	1,0	1,0
13 bis unter 15 Jahre	1,4	1,4
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	1,6	1,2
19 bis unter 65 Jahre	1,5	1,2
65 Jahre und älter	1,4	1,2
Schwangere (ab 4. Monat) und Stillende		
	-	1,9

(nach D-A-CH, 2000)

Ein erhöhter Bedarf an Vitamin B₆ ist anzunehmen bei Schwangerschaft und Stillzeit und liegt insbesondere bei Patienten mit bestimmten Nierenerkrankungen vor, z.B. Hämodialysepatienten, bei chronischer Urämie und Niereninsuffizienz (Bässler, 2002).

Wechselwirkungen: Verschiedene Arzneimittel, z.B. Hydralazine, bestimmte hydrazidhaltige Tuberkulostatika, Phenytoin, D-Penicillamin, L-Dopa, können den Bedarf an Vitamin B₆ erhöhen (Bässler, 2002).

12.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Pyridoxal und Pyridoxamin kommen hauptsächlich in Lebensmitteln tierischen Ursprungs vor (Leber, Niere, Muskelfleisch, Eier, Milch und Milchprodukte), während Pyridoxin in Zerealien, Kartoffeln und Blattgemüse enthalten ist. Zu den hauptsächlichsten Lieferanten gehören Kartoffeln (15%), Fleisch, Wurstwaren, Brot (jeweils mit etwa 10%), Milchprodukte (8-10%), Obst und Gemüse (8-10%) sowie Säfte und Geflügel (<5%). Fette, Öle und Zucker enthalten praktisch kein Vitamin B₆ (Mensink et al., 2002; Bognàr, 1995; Bässler, 2002).

Tabelle 16: Vitamin-B₆-Gehalte in Lebensmitteln (Heseker, 1997)

Lebensmittel	Gehalt an Vitamin B ₆ (mg/100 g)
Lachs	0,98
Walnüsse	0,87
Rinderleber	0,70
Avocado	0,53
Hühnerfleisch	0,50
Hering	0,45
Schweinefleisch, mager	0,39
Kartoffeln	0,19
Tomaten	0,10
Äpfel	0,10
Goudakäse	0,07
Joghurt	0,05
Kuhmilch, 3,5% Fett	0,04

Angereicherte Lebensmittel: Mit Vitamin B₆ angereicherte Lebensmittel sind in Deutschland vor allem Getränke, Zerealien, Süßwaren und Milcherzeugnisse. Dabei werden in der Regel mindestens 15% bis maximal 100% der Tagesempfehlungen an Vitamin B₆ zugesetzt. Bei Kindern werden über angereicherte Lebensmittel bis zu 80% der Vitamin-B₆-Aufnahme abgedeckt (Sichert et al., 2001; Kersting et al., 1995).

Nahrungsergänzungsmittel: In Deutschland nehmen immerhin 25% der Frauen und 18% der Männer mehr als einmal pro Woche Nahrungsergänzungsmittel, meist in Form von Multivitaminpräparaten auf. Die tägliche Zufuhr von Vitamin B₆ aus Nahrungsergänzungsmitteln, gemessen an den Zufuhrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, beträgt mindestens 100% (Beitz et al., 2002; Mensink und Ströbel, 1999; Schellhorn et al., 1998). Im Rahmen koordinierter Verwaltungspraxis werden in Deutschland Nahrungsergänzungsmittel akzeptiert, welche pro Tagesverzehrsmenge nicht mehr als das Dreifache der Zufuhrempfehlungen an Vitamin B₆ enthalten (BgVV, 2001).

Arzneimittel: Bei der Prophylaxe von klinischen Vitamin-B₆-Mangelzuständen liegt die empfohlene orale Dosis bei 1,5-25 mg Pyridoxinhydrochlorid pro Tag, sofern ernährungsbezogene Maßnahmen als nicht ausreichend erachtet werden. Zur Therapie schwerer Vitamin-B₆-Mangelzustände werden orale Dosen von 20-300 mg pro Tag verabreicht (BGA, 1988). Im Arzneimittelmuster für *Wasser- und fettlösliche Vitamine in fixer Kombination* werden für die Prophylaxe Dosierungen von 1-6 mg pro Tag und für die therapeutische Anwendung 6-20 mg pro Tag genannt (BfArM, 1995).

Versorgungszustand:

Zufuhr: Repräsentative Daten zur Versorgung mit Vitamin B₆ (ohne Supplemente und fortifizierte Lebensmittel) in Deutschland wurden in der in den 80er Jahren durchgeführten Nationalen Verzehrsstudie ermittelt, wobei die Mediane (97,5 Perzentile) der täglichen Aufnahme bei 19-24-jährigen Männern und Frauen 1,74 (3,43) bzw. 1,30 (2,70) mg betragen (Tabelle 17).

Die Daten der NVS/VERA-Studie zeigen, dass suboptimale Versorgungszustände nur bei einem geringen Teil der bundesdeutschen Bevölkerung (4,2%) gefunden wurden. Bei untergewichtigen Frauen werden signifikant ungünstiger zu bewertende α -EAST- und 4-PA-Werte beobachtet als bei normal- oder übergewichtigen Personen. Bei untergewichtigen Personen wurden bei 9% der Untersuchten hohe α -EAST-Werte festgestellt. Raucher/innen weisen gegenüber Nichtraucher/innen geringere 4-PA-Ausscheidungsmeßwerte und geringere E-AST-Enzymaktivitäten auf. Bei Frauen werden mit zunehmendem Zigarettenkonsum steigende Anteile kritischer α -EAST- und 4-PA-Werte gefunden (Heseker et al., 1992).

Tabelle 17: Tägliche Vitamin-B₆-Zufuhr in Deutschland

Lebensalter (Jahre)	Männliche Personen		Weibliche Personen	
	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)	Median (mg)	Perzentile 2,5-97,5 (mg)
4 - 6	1,10	0,54 - 2,40	0,98	0,48 - 2,54
7 - 9	1,27	0,67 - 2,67	1,19	0,62 - 2,96
10 - 12	1,42	0,70 - 2,92	1,29	0,68 - 2,49
13 - 14	1,58	0,87 - 2,84	1,31	0,63 - 2,40
15 - 18	1,67	0,92 - 3,50	1,27	0,66 - 2,67
19 - 24	1,74	0,86 - 3,43	1,30	0,62 - 2,70
25 - 50	1,79	0,93 - 3,30	1,38	0,66 - 2,64
51 - 64	1,81	0,96 - 2,99	1,44	0,80 - 2,55
> 65	1,71	0,89 - 2,93	1,41	0,72 - 2,65

(nach Adolf et al., 1995)

Berücksichtigt man die Daten der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe (EVS), so liegt die mittlere tägliche Zufuhr an Pyridoxin der männlichen und weiblichen Personen im Durchschnitt bei 1,7 mg bzw. 1,5 mg, ausgedrückt in Prozent der Referenzwerte bei 132 bzw. 136% (DGE, 2000).

Die durchschnittliche Aufnahme an Vitamin B₆ liegt auch nach den neueren Daten des Bundes-Gesundheitssurvey deutlich über der empfohlenen Zufuhr für Männer von 1,6 mg und Frauen von 1,2 mg. Lediglich ein kleiner Prozentsatz der Bevölkerung erreicht den Referenzwert nicht (Mensink et al., 2002).

Biomarker: Zur Erfassung des Vitamin-Status sind Bestimmungen von Vitamin B₆ im Plasma bzw. in den Erythrozyten am einfachsten. Biochemischer Parameter einer unzureichenden Versorgungslage ist eine verminderte 4-Pyridoxinsäure-Ausscheidung im Urin. Zur genaueren Beurteilung des Vitamin-B₆-Versorgungszustands wird die Höhe des Aktivierungskoeffizienten der erythrozytären Aspartat-Aminotransferase (α -EAST) herangezogen. Referenzwert für eine befriedigende Bedarfsdeckung ist ein α -EAST < 2,5 (Hansen et al., 1997; D-A-CH, 2000). Während der α -EAST-Wert und die Konzentration von Pyridoxal-5'-phosphat im Plasma die mittelfristige Versorgung widerspiegeln, beschreibt die Ausscheidung an 4-Pyridoxinsäure die unmittelbar vorangegangene Vitamin-B₆-Aufnahme (Heseker, 1997).

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₆ weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird (Versorgungskategorie 4). Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin B₆ durchgeführten biochemischen Untersuchungen belegen suboptimale Werte nur bei einem geringen Teil der bundesdeutschen Bevölkerung. Zu den Risikogruppen gehören untergewichtige Personen, ältere Menschen mit geringer Nahrungsaufnahme und Personen mit chronisch hohem Alkoholkonsum bzw. Alkoholmissbrauch.

12.3 Risikocharakterisierung

12.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Vitamin B₆ weist eine geringe akute Toxizität auf. Unerwünschte Wirkungen beim Menschen in Folge größerer Aufnahmemengen des natürlich in Lebensmitteln vorkommenden Vitamin B₆ sind bisher nicht beobachtet worden. Unter hochdosierten isolierten Gaben dieses Vitamins zeigten sich insbesondere neurotoxische Effekte, welche im Tierversuch bereits 1940 und im Rahmen von Humanstudien erstmals 1983 beschrieben wurden. Bei insgesamt uneinheitlicher und inkonsistenter Daten war es nicht möglich, für Vitamin B₆ eine systematische Dosis-Wirkungsbeziehung aufzuzeigen. Begründbar ist – sowohl in Humanstudien, als auch im Tierexperiment – ein kausaler Zusammenhang zwischen höherer Vitamin-B₆-Zufuhr und der Entstehung von Neuropathien bzw. neurotoxischer Effekte, wobei neben der Höhe der Dosis

auch die Einnahmedauer von besonderer Bedeutung zu sein scheint (EVM, 2003; FNB, 1999; SCF, 2000). Auf Basis der vorhandenen Daten konnte der SCF (2000) keinen eindeutigen **NOAEL** (No Adverse Effect Level) festlegen.

12.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Ein reiner Vitamin-B₆-Mangel tritt beim gesunden Menschen äußerst selten auf, da das Vitamin in Lebensmitteln weit verbreitet ist und der Körper über entsprechende Reserven verfügt. Eine unzureichende Versorgung kann – gemeinsam mit Defiziten an weiteren wasserlöslichen Vitaminen – z.B. bei chronischem Alkoholmissbrauch beobachtet werden (Heseker, 1997), auch bei Fehl- oder Mangelernährung. Ein schwerer Vitamin-B₆-Mangel äußert sich in Form einer seborrhoischen Dermatitis im Bereich von Nase und Augen mit Glossitis und Cheilosis, einer hypochromen, mikrozytären, eisenrefraktären Anämie sowie in neurologischen Störungen, z.B. periphere Neuritiden mit Sensibilitätsstörungen, Verwirrheitszustände, bei Säuglingen cerebral ausgelöste Krämpfe, Störungen im System der Neurotransmitter, Hirnstoffwechselstörungen, Wachstumsstörungen (Bässler, 2002; D-A-CH, 2000; SCF, 2000). Als weitere Folge eines Vitamin-B₆- Mangels wurde eine erhöhte renale Ausscheidung von Oxalsäure mit der Neigung zur Nephrolithiasis beschrieben (Harrison et al., 1981).

12.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Bei langfristiger Aufnahme hochdosierter Supplemente (50-500 mg Pyridoxin und mehr pro Tag) wurden toxische Wirkungen an sensiblen und motorischen Neuronen beobachtet (SCF, 2000; FNB, 1999; EVM, 2003; Bässler et al., 1998; Dalton und Dalton, 1987; Dalton, 1985; Parry und Brederesen, 1985; Schaumburg et al., 1983). Dabei kann es zu Ataxie und schweren, peripheren sensiblen Neuropathien mit Reflexausfällen und Störungen u.a. des Tast- und Temperaturempfindens kommen, von teilweise irreversibler Natur. Als weitere unerwünschte Wirkung am Menschen wurde das Auftreten von Photosensitivität bei einem 35-jährigen Mann, der 200 mg Pyridoxin in Form eines Multivitaminpräparates eingenommen hatte, beschrieben (Morimoto et al., 1996). Erythematöse Hautschäden nach Sonnenlichteinwirkung wurden auch bei bestimmten Patienten beobachtet, die hochdosiert Pyridoxin (35 mg/kg Körpergewicht und Tag) über 4 Jahre lang erhalten hatten (Coleman et al., 1985). Dosen von 100 oder 500 mg/Tag über 10 Tage lang von 58 Studenten eingenommen, führten bei der höheren Dosis zu einer signifikanten Abnahme ($p < 0.002$) der Gedächtnisleistung, während eine Verminderung des Lerneffekts bei der niedrigeren Dosisgruppe im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant ($p < 0.07$) war (Molimard et al., 1980). Eine spezielle Vulnerabilität bestimmter Bevölkerungsgruppen unter überhöhter Vitamin-B₆-Zufuhr konnte nicht identifiziert werden (EVM, 2003; SCF, 2000).

12.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Für die Aufnahme von 500 mg Vitamin B₆ oder mehr pro Tag ist ein relevantes toxikologisches Potential für Erwachsene klar zu erkennen, während für die Dosis von 100 mg Vitamin B₆ pro Tag bei Langzeitaufnahme derartige unerwünschte Wirkungen nicht mit genügender Sicherheit auszuschließen sind (SCF, 2000). In einer früheren Stellungnahme des SCF wurde eine Dosis von pro Tag über 50 mg bei Erwachsenen als potentiell schädigend angenommen (SCF, 1993). Basierend auf den Daten von Dalton und Dalton (1987) wurde vom SCF für Erwachsene ein **UL (Tolerable Upper Intake Level)** von 25 mg/Tag festgelegt. Für die Altersgruppen der Kinder und für Jugendliche wurden in Abhängigkeit vom Körpergewicht geringere ULs abgeleitet (SCF, 2000):

Tabelle 18: Tolerable Upper Intake Level (UL) von Vitamin B₆

Alter (Jahre)	UL [mg/Tag]
1-3	5
4-6	7
7-10	10
11-14	15
15-17	20
Erwachsene	25

(nach SCF, 2000)

Dagegen wurde vom amerikanischen Food and Nutrition Board auf der Basis eines NOAEL von 200 mg/Tag und eines Unsicherheitsfaktors von 2 ein UL von 100 mg/Tag für Erwachsene abgeleitet (FNB, 1999). Dieses Gremium betont allerdings auch die Schwächen der Daten von Dalton und Dalton (1987), die retrospektiv 172 Frauen untersucht hatten, welche Dosen von 50-500 mg Pyridoxin/Tag zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms erhalten und von denen 103 Frauen über neurologische Symptome und 69 Frauen keine Nebenwirkungen berichtet hatten.

Da die verfügbaren Humandaten unzureichend sind, hat die Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) des Vereinigten Königreichs einen Safe Upper Level auf der Basis von tierexperimentellen Untersuchungen abgeleitet (Food Standards Agency, 2000; 2001; 2003). Nach Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag war es im Tierexperiment bei Hunden zu einem Verlust an Myelin gekommen (Phillips et al., 1978). Basierend auf dieser Dosis als LOAEL wurde unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors (UF) von 3 für die Extrapolation auf den NOAEL und eines UF von 10 für die Übertragung der tierexperimentellen Daten auf den Menschen sowie eines weiteren UF von 10 für die inter-individuellen Unterschiede ein Safe Upper Level von $50/300 = 0,17$ mg/kg Körpergewicht/Tag für *Supplemente*, entsprechend einer Menge von 10 mg/Tag für einen 60 kg schweren Erwachsenen abgeleitet. Die EVM weist insbesondere darauf hin, dass für den Dosisbereich zwischen 10 mg und 200 mg Vitamin B₆ pro Tag bei Langzeiteinnahme nur unzureichende Verträglichkeitsdaten beim Menschen vorliegen.

12.4.1 Ableitung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Ausführungen zeigen, dass zur sicheren Gesamtaufnahme von Vitamin B₆ unterschiedliche Empfehlungen und Einschätzungen verschiedener wissenschaftlicher Gremien vorliegen. Darüber hinaus ist festzustellen, dass zur Toxizität von Vitamin B₆ bei Langzeitanwendung höherer Dosen beim Menschen noch erhebliche Wissenslücken bestehen. Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Vitamin B₆ weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird, als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird. Auf Basis der bestehenden Datenlage sind suboptimale Werte der Vitamin-B₆-Aufnahme nur bei einem geringen Teil der bundesdeutschen Bevölkerung zu erwarten, u.U. bei untergewichtigen Personen, älteren Menschen mit geringer Nahrungsaufnahme und Personen mit chronisch hohem Alkoholkonsum bzw. Alkoholmissbrauch.

Seitens des BfR wird dem Vorsorgegedanken Rechnung getragen, und es wird für die Ableitung von Höchstmengen für Vitamin B₆ in Nahrungsergänzungsmitteln der niedrigere Tolerable Upper Intake Level (UL), nämlich der, welcher vom SCF abgeleitet wurde, zu Grunde gelegt, d.h. pro Tag 25 mg Vitamin-B₆-Gesamtaufnahme für Erwachsene (SCF, 2000). Dies auch deshalb, da der vom EVM vorgeschlagene Safe Upper Level von 10 mg pro Tag für Erwachsene auf tierexperimentellen Daten fußt und sich auf die Dosis für Supplemente bezieht, nicht auf die tägliche Gesamtaufnahme.

Die für Deutschland verfügbaren Daten zur Versorgung mit Vitamin B₆ zeigen, dass die mittlere Vitamin-B₆-Aufnahme (Median) von Erwachsenen und Jugendlichen unterhalb des UL von 25 mg pro Tag liegt, bei männlichen Personen altersabhängig zwischen 1,67 mg und 1,81 mg und bei weiblichen Personen altersabhängig zwischen 1,27 mg und 1,44 mg. Die 97,5-Perzentile für männliche Personen liegen zwischen 2,93 mg und 3,50 mg, die für weibliche Personen liegen zwischen 2,55 mg und 2,70 mg pro Tag (Adolf et al., 1995).

In der Einleitung des vorliegenden Berichts wurde zum Zweck der Ableitung der für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel verfügbaren Vitamin- und Mineralstoffmenge die folgende Formel dargelegt:

$$R = UL - DINF$$

Unter Verwendung des UL von 25 mg/Tag und der 97,5 Perzentile der Vitamin-B₆-Aufnahme für Erwachsene (siehe oben: Versorgungszustand) ergibt sich für die Restmenge R, die für eine zusätzliche Zufuhr zur Verfügung steht :

$$R = 25 \text{ mg/Tag} - 3,43 \text{ mg/Tag}$$

$$R = 21,57 \text{ mg/Tag}$$

Für die zusätzliche Zufuhr von Vitamin B₆ erscheint die Aufteilung der Restmenge R zu je 50% auf Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel als sachgerecht, so dass sich ergibt:

$$R = \text{Gesamtzufuhrmenge NEM} + \text{Gesamtzufuhrmenge angereicherte LM}$$

$$R = 10,785 \text{ mg/Tag NEM} + 10,785 \text{ mg/Tag angereicherte LM}$$

Bei Betrachtung der Restmenge der zusätzlichen Zufuhr von Vitamin B₆ über Nahrungsergänzungsmittel unter Berücksichtigung eines Faktors der Mehrfachexposition von 2 (Verzehr von pro Tag bis zu 2 NEM, welche Vitamin B₆ enthalten) ergibt sich bei Verwendung der ebenfalls in der Einleitung des vorliegenden Berichts dargelegten Formel der folgende tolerierbare Gehalt TL für Vitamin B₆ in Nahrungsergänzungsmitteln:

$$TL_{\text{NEM}} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge NEM}}{\text{MEF}}$$

$$TL_{\text{NEM}} = \frac{10,785 \text{ mg/Tag}}{2}$$

$$TL_{\text{NEM}} = 5,4 \text{ mg/Tag für Erwachsene}$$

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DIN F	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5. percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97,5. Perzentile)
ME F	=	Estimated Number of Consumed Products	Geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel
R	=		Restmenge der Aufnahme, die für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel zur Verfügung steht

12.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Höchstmenge von Vitamin B₆ in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesverzehrsmenge für Erwachsene 5,4 mg entsprechend oben dargelegter Ableitung.

Vorteile: Diese Höchstmenge ergibt sich wie dargelegt unter sachgerechter Berücksichtigung des UL und der zu erwartenden Vitamin-B₆-Aufnahme, einschließlich zu erwartender Multiexposition aus verschiedenen Produkten. Darüber hinaus liegt sie in etwa im Rahmen der bisher allgemein akzeptierten Höchstdosierung, wonach in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis koordinierter Verwaltungspraxis die Tagesverzehrsmenge Vitamin B₆ die maximal dreifache Menge gemessen an den Bedarfsempfehlungen nicht überschreiten sollte. Für diesen Bereich liegen keine nachteiligen Erfahrungen vor. Diese Obergrenze orientiert sich am Bedarf und berücksichtigt ausreichend interindividuelle Unterschiede (Bedarfsorientierung mit angemessenem Zuschlag). Für diesen Bereich wurden bisher keine unerwünschten Effekte berichtet. In Hinblick auf die bekannte Datenlage zu Vitamin B₆ kann davon ausgegangen werden, dass gesundheitliche Risiken für den Verbraucher nicht zu erwarten sind. Warnhinweise sind nicht erforderlich. Für Jugendliche ergäbe sich unter Berücksichtigung des altersabhängigen UL (siehe oben: Sichere Gesamttageszufuhr) und der entsprechenden 97,5 Perzentile der Aufnahme (siehe oben: Versorgungszustand) eine Höchstmenge von 4,1 mg/Tag Vitamin B₆ in Nahrungsergänzungsmitteln. Für Kinder entsprechend weniger.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

- b) "Einfachregelung": Bei Nahrungsergänzungsmitteln soll pro Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Vitamin B₆ nicht überschritten werden, entsprechend für Jugendliche 1,2 mg-1,6 mg und für Erwachsene 1,2 mg-1,5 mg.

Vorteile: Diese Obergrenze orientiert sich streng am tatsächlichen Bedarf und ist ernährungsphysiologisch sinnvoll. Für diesen Bereich sind gesundheitliche Risiken für den Verbraucher auszuschließen.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

12.4.2 Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln

12.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Gemäß oben dargelegter Ableitung ergäbe sich für Erwachsene eine Höchstmenge von 10,8 mg Vitamin B₆ in angereicherten Lebensmitteln pro Tagesverzehrsmenge, welche auf verschiedene angereicherte Lebensmittel entsprechend aufzuteilen wäre ("Mehrfachexposition"), für Kinder und Jugendliche entsprechend weniger. Gemäß Vitaminverordnung ist eine Anreicherung von Vitamin B₆ zu Lebensmitteln erlaubt, ohne dass an dieser Stelle explizit Obergrenzen genannt werden. Vom BgVV/BfR wurden bisher im Rahmen koordinierter Verwaltungspraxis Zusätze bis zum Dreifachen des Bedarfs bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrsmenge akzeptiert, was in etwa im Rahmen der dargelegten abgeleiteten Höchstmenge liegt.

Vorteile: Diesbezüglich liegen keine ungünstigen Erfahrungen vor. Einschränkend ist zu bemerken, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, wie hoch in Einzelfällen von Lebensmittelherstellern maximal angereichert wird. Üblicherweise gehen Hersteller im Falle der Vitamin-B₆-Anreicherung bedarfsorientiert vor. Für diesen Bereich wurden bisher keine unerwünschten Effekte bekannt. In Hinblick auf die bekannte Datenlage

zu Vitamin B₆ kann davon ausgegangen werden, dass für diesen Bereich gesundheitliche Risiken für den Verbraucher nicht zu erwarten sind.

Nachteile: Da (angereicherte) Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden, wären bestimmte bedarfsorientierte Höchstgrenzen kaum einzuhalten, u.U. kann eine diesbezüglich angenommene Mehrfachexposition von z.B. 2 oder 3 unterschiedlichen angereicherten Lebensmitteln, noch zu niedrig angesetzt sein. Je nach Verzehr verschiedener angereicherter Lebensmittel können u.U. erhebliche und überhöhte Vitaminmengen zugeführt werden.

- b) "Einfachregelung": Bei angereicherten Lebensmitteln soll pro zu erwartender Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Vitamin B₆ nicht überschritten werden, entsprechend für Jugendliche und Erwachsene 1,2 mg-1,6 mg, für Kinder entsprechend weniger (siehe Tabelle 15).

Vorteile: Diese Obergrenze orientiert sich streng am tatsächlichen Bedarf und am vorbeugenden Gesundheitsschutz sowie an ernährungsphysiologischen Aspekten. Hierdurch wird eher als bei höherer Anreicherung berücksichtigt, dass Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden. Für diesen Bereich sind gesundheitliche Risiken für den Verbraucher auszuschließen.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

Vitamin B₆ ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen in Hinblick auf die 97,5-Perzentile der zu erwartenden Zufuhr und der Höhe des UL von 25 mg/Tag für Erwachsene (SCF) bezüglich etwaig auftretender gesundheitlich unerwünschter Effekte der mittleren Risikokategorie zuzuordnen ("mäßiges Risiko").

Für Nahrungsergänzungsmittel wird vom BfR aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes pro Tagesverzehrsmenge eine Höchstmenge an Vitamin B₆ von 5,4 mg für Erwachsene (Kinder und Jugendliche entsprechend weniger) gemäß oben dargelegter Ableitung empfohlen (Handlungsoption a.).

Bei angereicherten Lebensmittel wird vom BfR aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes vorgeschlagen, pro zu erwartender Tagesverzehrsmenge die einfache empfohlene Tagesdosis von Vitamin B₆ nicht zu überschreiten, entsprechend für Erwachsene und Jugendliche 1,2 mg bis 1,6 mg, Kinder entsprechend weniger (Handlungsoption b.).

12.5 Wissenslücken

Insbesondere für den Dosisbereich zwischen 10 mg und 200 mg Vitamin B₆ pro Tag bei Langzeiteinnahme sind die vorliegenden Verträglichkeitsdaten beim Menschen wesentlich unzureichend, diesbezüglich wird Forschungsbedarf gesehen.

12.6 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Bässler K-H (1998) Megavitamin therapy with pyridoxine. Int. J. Vitam. Res. 58: 105-118.

Bässler K-H, Grünh E, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.

- Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M (2002) Vitamins - dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 539-545.
- BfArM (1995) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung und die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln (Muster für den humanmedizinischen Bereich) Wasser- und fettlösliche Vitamine in fixer Kombination. *Bundesanzeiger Nr. 166 vom 02.09.1995*, S. 10 009.
- BGA (1988) Monographie: Vitamin B6 (Pyridoxin). *Bundesanzeiger Nr. 84 vom 04.05.1988*, S. 1988.
- BgVV (2001) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln, Oktober 2001.
- Bognàr A (1995) Vitaminverluste bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln. *Ernährung/Nutrition* 19: 411-416, 478-483, 551-554.
- BPI (2001) Rote Liste 2001, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV, Aulendorf.
- Braun-Falco O, Lincke H (1976) Zur Frage der Vitamin B6-/B12-Akne. *Münch. med. Wschr.* 118: 155-160.
- Coleman M, Sobel S, Bhaguvan HN, Coursin D, Marquardt A, Guag M, Hunt C (1985) A double blind study of vitamin B₆ in Down's syndrome infants. Part 1- Clinical and biochemical results. *J. Ment. Defic. Res.* 29: 233-240.
- D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Dalton K (1985) Pyridoxine overdose in premenstrual syndrome. *Lancet* 1: 1168-1169.
- Dalton K, Dalton MJT (1987). Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 76: 8-11.
- DGE (Hrsg.) (1996). Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.
- DGE (Hrsg.) (2000) Ernährungsbericht 2000. Frankfurt/Main, S. 56.
- Elmadfa I, Burger P, Derndorfer E et al. (1999) Austrian Study on Nutritional Status (ASNS). Österreichischer Ernährungsbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales, Wien.
- EVM (2003) Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals, May 2003. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_magnesium.pdf.
- FNB (1999/2000) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC.
- Food Standards Agency (2000) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Paper for Discussion. Covering Paper to Vitamin B6 Review. EVM/0019/P, London.
- Food Standards Agency (2001) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Review of Vitamin B6. Annex 1 to EVM/00/19 revised, London.
- Gregory JF (1997) Bioavailability of vitamin B₆. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: S43-S48.
- Hansen ChM, Leklem JE, Miller LT (1997) Change in Vitamin B6 status indication of woman fed a constant protein diet with varying levels of vitamin B6. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1379-1387.
- Harrison,AR, Kasidas GP, Rose GA (1981) Hyperoxaluria and recurrent stone formation apparently cured by short courses of pyridoxine. *Br. Med. J.* 282: 2097-2098.

- Heseker H (1997) Vitamin B6 - Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Empfehlungen und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 44: 150-152.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hulshof K, Kruizinga AG (1999) TNO Report 99516. Zeist. Vitamin and Mineral Intake in The Netherlands.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K et al. (2002) Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, Fourth Edition, Published by: Therapeutic Research Faculty, Stockton CA, p. 1051-1055 Pyridoxine.
- Kersting M, Hansen C, Schöch GZ (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. *Z. Ernährungswiss.* 34: 253-260.
- Klipstein-Grobusch K, Kroke A, Voss S, Boeing H (1998) Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie. *Z. Ernährungswiss.* 37: 38-46.
- Kratochwilla K, Kreidler P, Kunz K, Müller M, Perfahl K, Schneider A, Tannheimer M, Wagner G, Winkler G (2002) Nährstoffangereicherte Lebensmittel in einer süddeutschen Kleinstadt: Angebot und ergänzende Verbraucherbefragung. In: Nährstoffanreicherung von Lebensmittel. I Elmadfa, J König (Hrsg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 171-173.
- Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) Die Ernährung in Deutschland. *Gesundheitswesen* 61: S200-S206.
- Miller LT, Leklem JE, Shultz TD (1985) The effect of dietary protein on the metabolism of vitamin B₆ in humans. *J. Nutr.* 115: 1663-1672.
- Molimard R, Marillaud A, Paille A, Le Devehat C, Lemoine A, Dogny M (1980) Impairment of memorization by high doses of pyridoxine in man. *Biomedicine* 32: 88-92.
- Morimoto K, Kawada A, Hiruma M, Ishibashi A (1996) Photosensitivity from pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆). *J. Am. Acad. Dermatol.* 35: 304-305.
- Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen, TemaNord 2001: 519.
- Parry GJ, Bredesen DE (1985) Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology* 35: 1466-1468.
- Phillips WEJ, Mills JHI, Charbonneau SM, Tryphanos L, Hatina GV, Zawidska Z, Bryce FR, Munro IC (1978) Sub-acute toxicity of pyridoxine hydrochloride in the beagle dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44: 323-333.

Reynolds RD, Leklem JE (Eds.) (1988) *Clinical and Physiological Applications of Vitamin B₆*, Alan R. Liss, New York.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.06.2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel.

Sauberlich HE (1964) Human requirements for vitamin B₆. In: *Vitamins and Hormons*. RS Harris, IG Wool, JW Lorraine (Eds.) Academy Press, New York, Vol. 22: 807-823.

SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty first Series. European Commission, Luxembourg.

SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₆. SCF/CS/NUT/UPPLEV/16 Final. 28. November 2000 (expressed on 19 October 2000).

Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ (1983) Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N. Engl. J. Med.* 309: 445-448.

Schellhorn B, Doering A, Stieber J (1998) Zufuhr an Vitaminen und Mineralstoffen aus Nahrungsergänzungspräparaten in der MONICA-Querschnittsstudie 1994/95 der Studienregion Augsburg. *Z. Ernährungswiss.* 37: 198-206.

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.

Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J. Am. Med. Assoc.* 270: 2693-2698.

Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F (2001) Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents - 15 year results of the DONALD Study. *Eur. J. Nutr.* 40: 49-55.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) *Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen*. 6. Auflage, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

Turrini A (1996) Vitamin and mineral intake in Italy. National Survey 1994-1996, INRAN, Rome.

VitaminVO (1999) Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel vom 1. September 1942 (RGBl. I S. 538), zuletzt geändert durch Art. 2 VO zur Änd. Der Lebensmittel-KennzeichnungsVO und anderer lebensmittelrechtlicher Veröffentlichungen vom 14.10.1999 (BGBl. I S. 2053).

Zempleni J (1997) Vitamin B₆. In: *Vitamine - Physiologie, Pathophysiologie, Therapie*. HK Biesalski, J Schrezenmeir, P Weber, H Weiß (Hrsg.) Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 85-95.

13 Risikobewertung von Folsäure

13.1 Zusammenfassung

Die in Deutschland durchgeführten Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass 80-90% der Bevölkerung (in allen Altersgruppen) die Zufuhrempfehlungen für Folatäquivalente durch den Verzehr normaler unangereicherter Lebensmittel nicht erreicht. Mit den derzeit bereits auf dem Markt angebotenen angereicherten Lebensmitteln könnten theoretisch ca. 50% der erwachsenen Bevölkerung und 75% der Kinder und Jugendlichen die Zufuhrempfehlungen für dieses Vitamin erreichen. Es bestehen jedoch Unsicherheiten darüber, welchen Beitrag angereicherte Lebensmittel bei Erwachsenen tatsächlich zur Bedarfsdeckung leisten. Es gibt ferner keine repräsentativen Daten über die Folatkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten (Versorgungskategorie 1/2).

Eine Risikoklassifizierung für die Verwendung von Folsäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln ist anhand der vom BfR festgelegten Kriterien nicht möglich, da der für dieses Vitamin abgeleitete UL ausschließlich für synthetische Folsäure gilt. Aus Sicht des BfR muss das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Wirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von synthetischer Folsäure in Lebensmitteln als mäßig bezeichnet werden.

Für die Allgemeinbevölkerung hält das BfR eine am Bedarf orientierte zusätzliche Zufuhr in Höhe von 200 µg Folsäure (=400 µg Folatäquivalente) über Nahrungsergänzungsmittel für angemessen. Da jedoch Frauen im gebärfähigen Alter eine tägliche zusätzliche Folsäureeinnahme in Höhe von 400 µg (=800 µg Folatäquivalente) empfohlen wird und die Verwendung dieser Dosierung in der Vergangenheit nicht zu unerwünschten Wirkungen geführt hat, sollte für die Gesamtbevölkerung eine einheitliche Höchstmenge von 400 µg Folsäure pro Tagesverzehrdosis in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden.

Unter der Annahme, dass nur ein Nahrungsergänzungsmittel á 400 µg pro Tag eingenommen wird, können auch andere Lebensmittel mit Folsäure angereichert werden: Da folsäureangereichertes Salz bei haushaltsüblicher Verwendung zu Zufuhren in Höhe von 100-200 µg Folsäure pro Tag führen kann, sollten nach Auffassung des BfR zur Anreicherung von sonstigen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs maximal 200 µg Folsäure pro Portion verwendet werden.

Sofern künftig neben Speisesalz auch Mehl mit Folsäure angereichert werden sollte, müssen in Abhängigkeit von der gewählten Mehlanreicherungsstufe die Höchstmengen für den Zusatz von Folsäure zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs neu festgelegt bzw. abgewogen werden, ob und welche Lebensmittel über Salz und Mehl hinaus überhaupt mit Folsäure angereichert werden können.

Zufuhrempfehlung	400 µg/Tag (Folatäquivalente)	
Zufuhr [µg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	198	165
P 2,5	99,5	72,9
P 97,5	450	385
Tolerable Upper Intake Level	Erwachsene: 1 mg/Tag (gilt nur für Folsäure)	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	400 µg Folsäure/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	200 µg Folsäure/Portion	

13.2 Nährstoffbeschreibung

13.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Folat ist der Oberbegriff für ein wasserlösliches Vitamin. Der Name leitet sich von dem lateinischen Begriff "folium" – das Blatt – ab, da das Vitamin zuerst in grünem Blattgemüse nachgewiesen wurde. Zu unterscheiden sind die in Lebensmitteln natürlich vorkommenden *Folate* und die zu therapeutischen Zwecken und zur Supplementierung verwendete synthetisierte *Folsäure*. Folate bestehen aus einem Pteridin- und einem para-Aminobenzoessäure-Ring, an dessen Carboxylende bis zu 8 Glutaminsäurereste gebunden sind (Pteroylpolyglutamate). Folsäure ist dagegen ein vollständig oxidiertes Pteroylglutamat mit nur einem Glutaminsäurerest.

Der Zusatz von Folsäure zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs war in Deutschland bisher nicht ausdrücklich gesetzlich geregelt. Das Vitamin konnte Lebensmitteln genehmigungsfrei zugesetzt werden. Im Anhang der Europäischen Richtlinie 2002/46/EG ist Folsäure in Form von Pteroylglutaminsäure zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln vorgesehen. Außerdem ist die Verbindung im Anhang des Entwurfs für eine *Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln* (COM(2003) 671 final vom 10.11.2003) aufgelistet und darf demnach künftig Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zugesetzt werden.

13.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: In der Nahrung liegen Folate zum großen Teil als Pteroylpolyglutamate vor. Die Resorption erfolgt im proximalen Teil des Dünndarms über einen aktiven Resorptionsmechanismus, der bei höheren Folatdosen durch einen passiven Transportmechanismus ergänzt wird. Die Resorption wird durch Glucose und Natrium stimuliert; das pH-Optimum liegt bei 6,0 (Bässler et al., 2002). Pteroylpolyglutamate müssen vor der Resorption im Bürstensaum der Mukoszellen mithilfe einer zinkabhängigen Carboxypeptidase zu Monoglutamaten hydrolysiert werden, während das in Form von Folsäure aufgenommene Vitamin vor der Resorption zu Tetrahydrofolat (THF) reduziert und teilweise methyliert oder formyliert wird (Selhub et al., 1983 in: Brouwer et al., 2001). Nach dem Transport zur Leber findet dort eine vollständige Methylierung statt, und die entstehende 5-Methyltetrahydrofolsäure wird an Albumin und Makroglobulin gebunden in die Zellen transportiert, wo sie demethyliert und in Polyglutamatderivate umgewandelt wird. Die Polyglutamatform ist die Speicherform des Vitamins. Folsäure und seine Derivate sind auf alle Gewebe verteilt; das Verteilungsmuster der verschiedenen Folatformen zeigt eine Abhängigkeit von der Zellteilungsrate der Gewebe. Die Gesamtkörperspeicher des Menschen werden auf 5-10 mg geschätzt, wovon die Leber etwa die Hälfte enthält. Die biologische Halbwertszeit dieser Menge beträgt etwa 100 Tage (IOM, 2000).

Die mit der Galle ausgeschiedenen Mengen von 10-90 µg Folsäure pro Tag unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf und werden nahezu vollständig rückresorbiert. Bei normaler Folsäurezufuhr werden täglich etwa 1-12 µg in Form von Folatverbindungen, wie 5-Methyl-THF und 10-Methyl-THF, sowie als inaktive Abbauprodukte, wie Pteridin, renal ausgeschieden. Die Bedeutung der fäkalen Ausscheidung kann nicht beurteilt werden, da mit den Fäzes auch immer endogen gebildete Folate aus der im Darm stattfindenden mikrobiellen Folatbiosynthese ausgeschieden werden. Folsäure tritt in die Muttermilch über; es werden Konzentrationen von etwa 50 µg/L erreicht (Bässler et al., 2002; IOM, 2000).

Funktion: Die Hauptaufgabe der Folate im menschlichen Organismus ist die Übertragung von 1-Kohlenstoffeinheiten. Dabei ist Folat/Folsäure nicht als solches wirksam, sondern in der reduzierten Form als 5,6,7,8-Tetrahydrofolat (THF), an das mindestens sechs verschiedene C1-Gruppen, wie Hydroxymethyl- und Formylgruppen, gebunden sein können. Die

Überführung von Serin in Glycin stellt die Hauptquelle des Organismus für den 1-Kohlenstoffeinheiten-Stoffwechsel dar (Bässler et al., 2002). Die C1-Reste werden für die Purinsynthese (C 8 und C 2 des Purinrings) sowie für die Methylierung von Homocystein zu Methionin benötigt, wobei Vitamin B₁₂ als Cofaktor erforderlich ist. S-Adenosylmethionin, welches durch Reaktion von Methionin mit ATP entsteht, liefert eine Methylgruppe für weitere Methylierungsreaktionen, wie z.B. Ethanolamin zu Cholin, Noradrenalin zu Adrenalin oder Phosphatidylethanolamin zu Lecithin. Bei SAM-abhängigen Methylierungen entsteht als Zwischenprodukt immer Homocystein. Abbildung 4 auf Seite 172 gibt einen Überblick über die Stoffwechselwege des Vitamins und die enge Beziehung im Stoffwechsel von Folsäure und Homocystein. Aufgrund ihrer Rolle im DNA-, RNA und Proteinstoffwechsel ist Folat/Folsäure von grundlegender Bedeutung für ein adäquates Zellwachstum, eine normale Zellteilung sowie eine optimale Zelldifferenzierung.

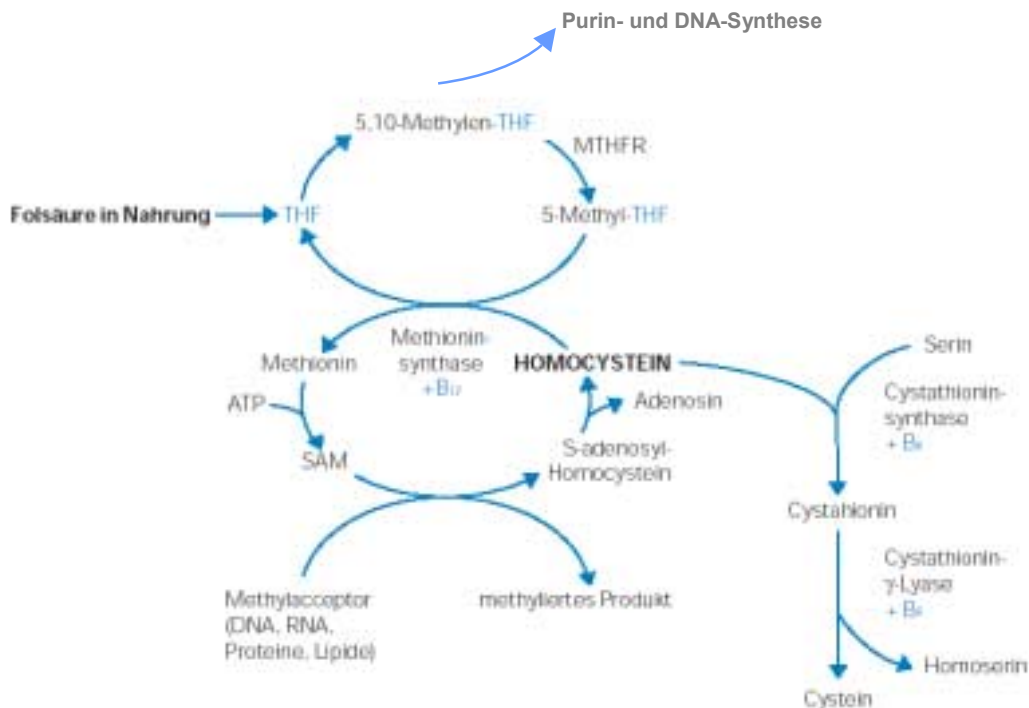
Nährstoffinteraktionen: Folat und Vitamin B₁₂: Die Funktion der Folate hängt zum Teil eng mit der des Vitamins B₁₂ zusammen. Beide Vitamine sind an der Umwandlung von Homocystein zu Methionin beteiligt, einem irreversiblen Stoffwechselweg, bei dem von 5-Methyl-THF eine Methylgruppe auf Homocystein übertragen wird. Die Reaktion wird durch die Methylen-THF-Reduktase und die Methioninsynthase katalysiert, die als Cofaktor Vitamin B₁₂ benötigt. Die Reaktion wird bei Vitamin-B₁₂-Mangel blockiert, so dass die Menge an reaktionsfähigem THF reduziert wird und für die Bildung von 5,10-Methylen-THF bzw. die DNA-Synthese letztlich nicht ausreichend zur Verfügung steht (sog. Methyl-Trap).

Folat und Vitamin B₆: Homocystein kann entweder zu Methionin remethyliert oder aber über Cystathionin zu Cystein umgewandelt werden. Die Reaktionen werden durch eine Vitamin-B₆-abhängige Cystathionin-β-Synthase und Cystathionase katalysiert (Bailey et al., 2001; Bässler et al., 2002), was verdeutlicht, dass auch zwischen den Stoffwechselwegen von Folat und Vitamin B₆ eine enge Beziehung besteht.

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten kann durch das Verhältnis der in der Nahrung vorkommenden Mono- und Polyglutamate, die Freisetzung der Folate aus der Zellstruktur, die Art der Lebensmittelmatrix sowie durch das Vorhandensein anderer Nahrungsinhaltsstoffe, wie organische Säuren, folatbindende Proteine und reduzierende Stoffe beeinflusst werden (Bässler et al., 2002; Brouwer et al., 2001; Molloy, 2002; Sanderson et al., 2003). Nahrungsfolate (Polyglutamate) müssen vor der Resorption hydrolysiert werden, während synthetische Folsäure ohne vorherige Hydrolyse als Monoglutamat resorbiert werden kann (Krishnaswamy und Nair, 2001; Sanderson et al., 2003). Insgesamt wird eine ca. 1,7- bis 2-fach bessere Bioverfügbarkeit von Folsäure gegenüber Nahrungsfolat angenommen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; IOM, 2000; Molloy, 2002).

Die Verfügbarkeit von Folsäure aus Brot, welches mit angereichertem Mehl gebacken wurde, scheint in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren sehr unterschiedlich zu sein. Die Angaben schwanken zwischen 18 und 68% (Colman, 1982 in: de Bree et al., 1997). Pfeiffer et al. (1997) fanden keinen Unterschied in der Verfügbarkeit von Folsäure aus angereichertem Weißbrot, Weizenvollkornbrot, Reis, Teigwaren oder Wasser. Auch Vahteristo et al. (2002) zeigten, dass die Aufnahme gleicher Folatmengen aus herkömmlichen Lebensmitteln (Roggenprodukte, Orangensaft) gegenüber denen aus folsäureangereichertem Brot zu ähnlichen Anstiegen der Plasma- und Erythrozytenfolatkonzentrationen führte.

Bedarf: Die Höhe der Homocysteinkonzentration im Blut dient als früher Indikator einer unzureichenden Folatversorgung. Aus einer Vielzahl von Studien ist bekannt, dass durch die tägliche Einnahme von 50-100 µg Folsäure (als Supplement) hämatologische Mangelsymptome verhütet werden können. Allerdings wird erst ab einer regelmäßigen Tagesaufnahme von 400 µg Folatäquivalenten eine maximale Senkung der Homocysteinkonzentration erreicht (Holmes und Gates, 2003; Riddell et al., 2000; Ubbink et al., 1994; van Oort et al., 2003). Eine darüber hinausgehende Folat-/Folsäurezufuhr beeinflusst den Homocysteinspie-

Abbildung 4: Folatstoffwechsel⁴

(nach: Koch et al., 1998)

gel nur noch unwesentlich. Auf dieser Basis wurden Zufuhrempfehlungen für Jugendliche und Erwachsene abgeleitet und daraus für Kinder in Abhängigkeit von dem geringeren Körpergewicht Zufuhrwerte für eine bedarfsgerechte Zufuhr berechnet (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) (siehe Tabelle 19).

Durch genetische Polymorphismen, die mit veränderten Eigenschaften der 5,10-Methylen-tetrahydrofolatreduktase (MTHFR) einhergehen, steigt der Folat-/Folsäurebedarf (Girelli et al., 2003; Guinotte et al., 2003; Molloy, 2002). Eine unzureichende Aufnahme des Vitamins kann bei Individuen, die für diese Polymorphismen homozygot sind, negative gesundheitliche Folgen haben. Ca. 10% der Bevölkerung weisen z.B. aufgrund einer Homozygotie für die C677T-Mutation eine thermolabile Variante der Methylen-tetrahydrofolatreduktase auf, was bei unzureichender Folat- und/oder Vitamin-B₁₂-Versorgung zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen führt. Diese Personen benötigen höhere Mengen an Folat zur Normalisierung der durch den Polymorphismus ausgelösten Stoffwechselstörung (Bailey et al., 2001).

⁴THF = Tetrahydrofolsäure
 SAM = S-Adenosylmethionin
 MTHFR = Methylen-tetrahydrofolatreduktase

Tabelle 19: Empfohlene Zufuhr für Folsäure

Alter	Empfehlung (μg -Folatäquivalent* pro Tag)
Säuglinge**	
0 - < 4 Monate	60
4 - < 12 Monate	80
Kinder	
1-3 Jahre	200
4-6 Jahre	300
7-9 Jahre	300
10-12 Jahre	400
13-14 Jahre	400
Jugendliche und Erwachsene***	
15-18 Jahre	400
> 19 Jahre	400
Schwangere***	
	600
Stillende	
	600

* berechnet nach der Summe der folatwirksamen Verbindungen in der üblichen Nahrung
 → $1 \mu\text{g}$ Folatäquivalent = $1 \mu\text{g}$ Nahrungsfolat = $0,6 \mu\text{g}$ Folsäure (zusammen mit einer Mahlzeit aufgenommen) = $0,5 \mu\text{g}$ Folsäure (auf nüchternen Magen eingenommen)

** Schätzwerte

*** Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, wird über die Zufuhrempfehlungen hinaus empfohlen, zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten $400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Folsäure in Form von Supplementen einzunehmen. Diese zusätzliche Zufuhr sollte spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft bis zum Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft erfolgen, weil der Verschluss des Neuralrohres normalerweise 4 Wochen nach der Konzeption (zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag) bzw. etwa 6 Wochen nach dem 1. Tag der letzten Menstruation erfolgt. Sofern eine Frau bereits ein Kind mit NRD hatte, wird die zusätzliche Einnahme von 4 mg synthetischer Folsäure pro Tag empfohlen (Koletzko und von Kries, 1995).

13.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Gute **Folat**quellen sind Blattgemüse, wie Spinat und Salat, aber auch Tomaten, Kartoffeln sowie einige Kohl- und Obstsorten und Getreide bzw. Brot und Backwaren aus Vollkornmehl. Weizenkeime und Sojabohnen sind besonders reich an Folat. Von den tierischen Lebensmitteln enthält Leber die höchsten Konzentrationen an diesem Vitamin, während andere Fleischarten und Fisch relativ arm an Folaten sind (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Da Folate wasserlöslich, lichtempfindlich und hitzelabil sind, hängt der Gehalt in verarbeiteten Lebensmitteln von der Art der Zubereitung ab. Die Verluste können beim Kochen zwischen 50 und 90% betragen (McKillop et al., 2002). Da insgesamt über 60% der aufgenommenen Folate aus Lebensmitteln stammen, die ohne weitere Zubereitung verzehrt werden, wird der Mittelwert der Zubereitungsverluste mit etwa 35% angegeben (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Nahrungsergänzungsmittel: Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes hatte das BgVV für den Zusatz von Folsäure zu Nahrungsergänzungsmitteln eine Höchstmenge von $900 \mu\text{g}$ pro Tagesverzehrdosis empfohlen (BgVV, 1998). Es gibt keine Übersicht über die derzeit auf dem Markt angebotenen folsäurehaltigen Nahrungsergänzungsmittel und deren Dosierungen.

Laut einer Markterhebung des Forschungsinstitutes für Kinderernährung, Dortmund, enthalten 25% der speziell für Kinder auf dem deutschen Markt angebotenen Nahrungsergänzungsmittel Folsäure (Kersting und Alexy, 2000).

Angereicherte Lebensmittel: In Deutschland war der Zusatz von Folsäure zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs bisher ohne Genehmigung erlaubt. Da viele Hersteller in den letzten Jahren von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht haben, ist mittlerweile eine breite Palette von Lebensmitteln mit Folsäurezusätzen auf dem Markt.

Einer Markterhebung der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) zufolge enthielten 45,5% der im Zeitraum April 2001 bis März 2002 von Verbrauchern in Deutschland gekauften Zerealienprodukte, 1,5% der Molkereiprodukte und 11% der Erfrischungsgetränke, inkl. Säfte, Folsäure. Die Folsäuregehalte lagen bei den Zerealien zwischen 30 und 340 µg pro 100 g Produkt. Bei den Molkereiprodukten lagen die Folsäuregehalte zwischen 20 und 80 µg pro 100 g, und bei den Erfrischungsgetränken waren Produkte mit 30, 50 und 100 µg Folsäure pro 100 ml mit Abstand am häufigsten gekauft worden.

Die vom Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund aufgebaute und kontinuierlich aktualisierte Datenbank (LEBTAB-Datenbank) über (folsäure)angereicherte Lebensmittel, die in den Ernährungsprotokollen des Studienkollektivs im Untersuchungszeitraum 1990-2001 vorkamen, enthält u.a. Erfrischungsgetränke, Milchprodukte, und Säuglingsnahrung mit ≤ 100 µg Folsäure pro 100 g, Cerealien, Säfte und Nahrungsergänzungsmittel mit ≤ 200 µg Folsäure pro Tagesdosis sowie Getränkepulver und Süßigkeiten mit 150-650 µg bzw. 200-1300 µg pro 100 g. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass Getränkepulver, Cerealien und Süßigkeiten üblicherweise in kleineren Mengen verzehrt werden, als z.B. Erfrischungsgetränke oder Säfte.

Seit dem Jahr 2002 wird in Deutschland ein Teil des mit Jod und Fluorid angereicherten Speisesalzes zusätzlich mit 10 mg Folsäure pro 100 g angereichert. Nach eigenen Angaben der Firma Südsalz wurde das Speisesalz im letzten Quartal des Jahres 2003 (also etwa 1 Jahr nach der Markteinführung) von 10% der Verbraucher in Deutschland gekauft. Es wird bundesweit angeboten (ist durchschnittlich in jedem dritten Geschäft verfügbar) und soll mit umfangreicher Werbung zunehmend bekannter (Bekanntheit Ende 2003 bei 30%) gemacht werden. Theoretisch wären durch eine regelmäßige Verwendung dieses Speisesalzes bedarfsdeckende Folatezufuhren möglich: Bei einer angenommenen Zusalzmenge im Haushalt in Höhe von 2 g/Tag und einem Folsäuregehalt von 10 mg/100 g Salz, würde eine zusätzliche Folsäurezufuhr von ca. 200 µg/Tag (~400 µg Folatäquivalente/Tag) erreicht werden, wobei Zubereitungsverluste nicht berücksichtigt sind.

Inzwischen sind auch Brotbackmischungen mit jeweils 125 µg Folsäure pro 100 g Mehl auf dem Markt und eine Reihe weiterer Lebensmittel, wie z.B. Instantsuppen, Fertiggerichte und Diätmargarine, mit Folsäurezusätzen in Höhe von 40 bis 400 µg Folsäure pro Portion.

Versorgungszustand:

Zufuhr. Die in Deutschland durchgeführten Ernährungserhebungen, in denen der Verzehr von angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln nicht berücksichtigt wurde, deuten darauf hin, dass die Zufuhrempfehlungen für Folatäquivalente über die normale Nahrung im allgemeinen nicht erreicht werden (Gonzalez-Gross et al., 2002):

Laut Nationaler Verzehrstudie erreichten Frauen (>18 Jahre) in den 80er Jahren eine mittlere Folatezufuhr von 227 µg/Tag [P_{2,5}=100 µg/Tag; P_{97,5}=523 µg/Tag]. Männer nahmen im Mittel 261 µg/Tag auf [P_{2,5}=125; P_{97,5}=600 µg/Tag] (Adolf et al., 1995). Auch die im Jahr 2000 durchgeführte EPIC-Studie zeigt, dass Frauen und Männer durch die übliche Ernährung durchschnittlich nur 50-70% der Zufuhrempfehlungen dieses Vitamins erreichen (Schulze et al., 2001). In dem im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 durchgeführten Ernährungssurvey wurde bei Männern eine mittlere Nahrungsfolataufnahme von 271 µg/Tag ermittelt [P₂₅=221 µg/Tag; P₇₅=330 µg/Tag]. Frauen nahmen im Mittel 226 µg/Tag auf [P₂₅=188 µg/Tag; P₇₅=273 µg/Tag] (Mensink et al., 2002).

Erstmals wurde im Ernährungssurvey auch der Beitrag von Nahrungsergänzungsmitteln zur Folatversorgung erfasst: Die Studiengruppen wurden in "Nichtnehmer" und "regelmäßige Nehmer" von Nahrungsergänzungsmitteln eingeteilt. Männer, die regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, wiesen eine mittlere Zufuhr an Folatäquivalenten (FÄ) in Höhe von 338 µg/Tag auf [P25=267 µg/Tag; P75=492 µg/Tag]. Frauen, die regelmäßig NEM einnahmen, erreichten eine mittlere FÄ-Zufuhr in Höhe von 290 µg/Tag [P25=220 µg/Tag; P75=431 µg/Tag] (Mensink et al., 2002).

In einer aktuellen Neuauswertung des Ernährungssurveys wurde berechnet, welchen Beitrag folsäureangereicherte Lebensmittel bei Erwachsenen im Alter von ≤ 19 bis ≥ 65 Jahren zum Erreichen der Zufuhrempfehlungen leisten könnten. Es wurde unterstellt, dass die untersuchte Studienpopulation folsäureangereicherte Zerealienprodukte, Erfrischungsgetränke und Molkereiprodukte – entweder mit geringen (a) oder mit hohen (b) Mengen an Folsäure – anstelle der unangereicherten Varianten verzehrt. Die Folsäureaufnahme über angereichertes Speisesalz konnte nicht berücksichtigt werden, da im Ernährungssurvey keine Informationen über Häufigkeit und Menge der Verwendung von Speisesalz erhoben worden waren. Entsprechend der Berechnungen würde

- (a) bei Verzehr von gering mit Folsäure angereicherten Produkten zusätzlich zur üblichen Ernährung der Anteil der Männer, der die Zufuhrempfehlung von 400 µg Folatäquivalenten nicht erreicht, von 84 auf 54% sinken. Bei Männern im Alter von 25- $<$ 51 Jahren würde sich die Zufuhr am stärksten erhöhen, in der Altersklasse der ≥ 65 -Jährigen wäre die Steigerung am geringsten. Bei den Frauen würde sich der Anteil derer, die die Empfehlungen nicht erreichen, von 90 auf 63% verringern, wobei die Zufuhrsteigerung bei jungen Frauen am gravierendsten wäre. 0,1% der Männer und 0,3% der Frauen (Altersklasse 25- $<$ 51 Jahre) würden unter diesen Bedingungen mehr als 1000 µg Folsäure pro Tag aufnehmen, also den UL überschreiten.
- (b) bei Verzehr von hoch mit Folsäure angereicherten Produkten zusätzlich zur üblichen Ernährung der Anteil der Männer, die die Empfehlungen nicht erreichen, auf 43% und der Anteil der Frauen auf 51% sinken. Der UL würde von 1,3% der Männer, insbesondere im Alter zwischen 25 und $<$ 51 Jahren, sowie von 0,9% der Frauen überschritten werden.

➔ *Aus den Modellrechnungen wird deutlich, dass durch die bereits auf dem Markt erhältlichen folsäureangereicherten Lebensmittel für ca. 50% der Erwachsenen eine bedarfsgerechte Zufuhr möglich wäre, sofern diese Produkte regelmäßig verzehrt werden. Es bestehen jedoch Unsicherheiten über den tatsächlichen Beitrag folsäureangereicherter Lebensmittel zur Folatversorgung in der Gruppe der Erwachsenen.*

Bei **Kindern und Jugendlichen** (4-18 Jahre) lag die mittlere Folatäquivalentzufuhr laut Nationaler Verzehrstudie zwischen 200 und 250 µg/Tag; bei männlichen Jugendlichen (15-18 Jahre) betrug sie bis zu 285 µg/Tag. Die 2,5. Perzentile lag zwischen 90 und 115 µg/Tag bis maximal 130 µg/Tag bei den männlichen Jugendlichen. In der 97,5. Perzentile wurden Zufuhren zwischen 450 und 600 µg/Tag ermittelt (bzw. $>$ 700 µg/Tag bei männlichen Jugendlichen) (Adolf et al., 1995). Die Ergebnisse der DONALD-Studie, in der Folataufnahmen von Kindern und Jugendlichen zwischen 1 und 18 Jahren longitudinal erhoben werden, unterscheiden sich kaum von denen der NVS für diese Altersgruppen (Kersting et al., 2000).

Auch die DONALD-Studie wurde mit Blick auf den Verzehr von folsäureangereicherten Lebensmitteln neu ausgewertet. Im Gegensatz zu den Daten des Ernährungssurveys wurde in dieser Studie seit 1990 kontinuierlich nach dem Verzehr von angereicherten Lebensmitteln gefragt, so dass die Ergebnisse nicht nur auf Modellrechnungen und Annahmen basieren, sondern den tatsächlichen Verzehr der verschiedenen Altersgruppen der Studienpopulation

widerspiegeln. Die Folsäureaufnahme über angereichertes Speisesalz wurde auch in der DONALD-Studie nicht berücksichtigt.

Unterteilt man die Studiengruppe in diejenigen, die angereicherte Lebensmittel verzehren und diejenigen, die dies nicht tun, so steigt der Mittelwert der Folatzufuhr bei denjenigen, die keine angereicherten Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel verzehren, von 70 µg/Tag (66 µg/Tag) bei den männlichen (weiblichen) Säuglingen auf 187 µg/Tag (155 µg/Tag) bei den 15-18-jährigen Jungen (Mädchen). Die Zufuhrempfehlungen werden außer von Säuglingen von keiner der Altersgruppen erreicht, auch nicht in der 90. Perzentile. In allen Altersgruppen ist die Folatzufuhr um etwa 50% geringer, als bei denjenigen, die angereicherte Produkte verzehren. Bei denjenigen, die solche Produkte verzehren, steigt der Mittelwert der Folatzufuhr von 123 µg/Tag (120 µg/Tag) bei den männlichen (weiblichen) Säuglingen auf 429 µg/Tag (350 µg/Tag) bei den 15-18-jährigen Jungen (Mädchen). Unabhängig von Alter und Geschlecht tragen die folsäureangereicherten Lebensmittel zu 50% und Nahrungsergänzungsmittel zu 8% (nur bei 15-18-Jährigen) zur Folatzufuhr aus allen Quellen bei.

→ *Die Neuauswertung der DONALD-Studie zeigt, dass 75% der untersuchten Kinder und Jugendlichen die Zufuhrempfehlungen für Folatäquivalente erreichen, wenn der Verzehr von angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln berücksichtigt wird.*

Zufuhr bei Frauen im gebärfähigen Alter. Eine Untergruppe (n=1244) der Studienpopulation des Ernährungssurveys wurde in eine spezielle Erhebung über die Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter (18-40 Jahre) einbezogen. Die mittlere Folatzufuhr dieser Frauen lag bei 228,5 µg/Tag [P25=191 µg/Tag; P75=282 µg/Tag] (Thamm et al., 1999; Thamm, 2001).

Einige Jahre nach der Bekanntmachung der Empfehlung für Frauen, die schwanger sind oder werden könnten, perikonzeptionell zusätzlich 400 µg Folsäure pro Tag aufzunehmen, zeigen Studien, dass nur sehr wenige Frauen in Deutschland dieser Empfehlung nachkommen: In einer Befragung von 253 Wöchnerinnen in München gaben 4,3% an, in der Frühschwangerschaft Folsäure supplementiert zu haben (Genzel-Boroviczény et al., 1997). Von anderen Autoren werden ähnliche Zahlen bestätigt (Gärtner et al., 1997; Egen und Hasford, 2003; Rösch et al., 1999).

Bei der Beurteilung der Zufuhrdaten muss berücksichtigt werden, dass die in aktuellen Lebensmitteldatenbanken angegebenen Folatgehalte umstritten sind: Einige Autoren gehen davon aus, dass die Folatgehalte bisher aufgrund von unzuverlässigen Bestimmungsmethoden um ca. 20-30% unterschätzt wurden (Tamura, 1998). Demgegenüber zeigte eine holländische Studie, dass Folatgehalte von Lebensmitteln, die nicht mit herkömmlichen mikrobiologischen Methoden, sondern mithilfe von HPLC analysiert wurden, im Durchschnitt 25% unter den in den Nährwerttabellen gelisteten Werten lagen (Konings et al., 2001).

Biomarker. Aus der Bestimmung von Serumfolatkonzentrationen können Rückschlüsse auf die aktuelle Versorgungssituation gezogen werden. Ein Folatspiegel unter 7 nmol/L (3 µg/L) wird als inadäquat definiert (IOM, 2000). Zur Bestimmung des Folatstatus über einen längeren Zeitraum (2-3 Monate retrospektiv) wird die Folatkonzentration in den Erythrozyten als guter Indikator angesehen und gilt auch als aussagekräftig für die Gewebespeicher. Ein Abfall dieser Konzentration unter 317 nmol/L (140 µg/L) deutet auf einen Folatmangel hin (Pietrzik und Prinz-Langenohl, 1998).

Bei schwangeren Frauen zeigten Daly et al. (1995) für Irland, dass eine Erythrozytenfolatkonzentration <150 µg/L im Vergleich zu >400 µg/L mit einem achtfachen Risiko für Neuralrohrdefekte (NRD) korrelierte. Bei Konzentrationen zwischen 150 und 200 µg/L war das Risi-

ko noch vervierfacht, zwischen 200 und 300 µg/L verdreifacht und zwischen 300 und 400 µg/L verdoppelt.

In der bereits erwähnten Folsäurestudie, die im Rahmen des Ernährungssurveys speziell mit Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt wurde, sind neben Verzehrdaten auch Folsäurekonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten ermittelt worden (n=1266): Der Median der Serumkonzentration lag bei 7,6 µg/L [P5= 4,2 µg/L; P95=12,9 µg/L]. In den Erythrozyten lag der Median bei 266 µg/L [P5=161,5 µg/L; P95=498 µg/L] (Thamm, 2001). Obwohl laut Verzehrerhebung keine Frau der Gruppe die Zufuhrempfehlungen erreichte, würden unter Berücksichtigung der Biomarker weniger als 5% der Studienpopulation als unterversorgt eingestuft werden. Unter der Annahme, dass der von Daly et al. (1995) zitierte Zusammenhang zwischen einem marginalen Folatstatus und dem Risiko für NRD⁵ auch auf Deutschland übertragbar ist, wäre jedoch das Risiko für NRD bei ca. 3% der untersuchten Studiengruppe verachtfacht, bei ca. 14% jedoch vervierfacht, bei 48% verdreifacht und bei fast 22% verdoppelt (Thamm, 2001).

Die in Deutschland durchgeführten Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass 80-90% der Bevölkerung (in allen Altersgruppen) die Zufuhrempfehlungen für Folatäquivalente durch den Verzehr normaler unangereicherter Lebensmittel nicht erreicht. Mit den derzeit bereits auf dem Markt angebotenen angereicherten Lebensmitteln könnten theoretisch ca. 50% der erwachsenen Bevölkerung und 75% der Kinder und Jugendlichen die Zufuhrempfehlungen für dieses Vitamin erreichen. Es bestehen jedoch Unsicherheiten darüber, welchen Beitrag angereicherte Lebensmittel bei Erwachsenen tatsächlich zur Bedarfsdeckung leisten. Es gibt ferner keine repräsentativen Daten über die Folatkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten (Versorgungskategorie 1/2).

13.3 Risikocharakterisierung

13.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Es ist bisher kein Risiko einer hohen Folatzufuhr aus natürlichen Quellen bekannt, so dass kein NOAEL oder LOAEL für natürliches Folat bestimmt werden konnte (SCF, 2000; EVM, 2003; IOM, 2000). Da die Bevölkerung in Deutschland im Durchschnitt nur 50-70% der empfohlenen Nahrungsfolatzufuhr erreicht, besteht ohnehin keine Gefahr einer exzessiven Aufnahme des Vitamins aus der normalen Nahrung.

Weder für synthetische Folsäure (PGA) noch für synthetisch reduzierte Folatverbindungen wurden systematische toxikologische Untersuchungen durchgeführt. Es gibt Hinweise aus Tierstudien, dass 60-90 mg/kg synthetische Folsäure intravenös verabreicht neurotoxisch oder epileptogen wirken können. Die Studien sind jedoch widersprüchlich und können nach Einschätzung des SCF nicht zur Ableitung eines NOAEL oder eines LOAEL verwendet werden. Aus Humanstudien sind keine Hinweise für eine Neurotoxizität durch Folsäureeinnahmen bekannt (SCF, 2000).

Eine Folsäuregabe von mehr als 1 mg kann bei Epileptikern krampfauslösend wirken und auch die Wirkung von Antiepileptika abschwächen, da Folsäure einen vermehrten hepatischen Metabolismus einzelner Antiepileptika (Barbiturate, Phenytoin) induziert. Gelegentlich sind deshalb höhere Dosen dieser Medikamente nötig. Antiepileptika hemmen andererseits die Aufnahme von Folsäure (Staub und Gallmann, 1996). Interaktionen zwischen der Folatre-

⁵ Da es in Deutschland kein nationales Fehlbildungsregister gibt, in das auch vorzeitig beendete Schwangerschaften eingehen, gibt es keine genauen Angaben über die Zahl der Neuralrohrdefekte hierzulande. Regionale Erhebungen über Fehlbildungen, die regelmäßig in Mainz anhand des Geburtenregisters und seit 1980 im Land Sachsen-Anhalt im Rahmen eines Fehlbildungsmonitorings durchgeführt werden, deuten auf Häufigkeiten von 1,84 (CI 95%: 1,44-2,33) bzw. 1,17 (CI 95%: 0,86-1,1) pro 1000 Geburten für den Zeitraum 1980-99 hin (EUROCAT, 2002). Im Jahr 2002 lag die Häufigkeit von NRD im Land Sachsen-Anhalt bei 0,84 pro 1000 Lebendgeburten und war damit im Vergleich zum Vorjahr leicht gesunken (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, 2003).

sorption bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebskrankheiten oder Rheuma sind möglich. Es gibt aber derzeit keine eindeutigen Hinweise dafür, dass sich eine erhöhte Folat- bzw. Folsäurezufuhr negativ auf die Wirksamkeit dieser Medikamente auswirkt. Die Zufuhr von 1 mg Folsäure pro Tag scheint die Therapiewirkung von niedrig-dosiertem Methotrexat nicht zu beeinträchtigen und in höheren Dosen kann Folsäure möglicherweise sogar zu einer Reduzierung von Nebenwirkungen des Medikaments beitragen (Campbell, 1996).

Verschiedene Autoren haben beobachtet, dass Zufuhrmengen über 250 µg Folsäure (als Einzeldosis) nicht mehr vollständig in 5-Methyltetrahydrofolat umgewandelt werden und infolgedessen ein Teil als nicht metabolisierte Folsäure im Plasma erscheint. Es ist bisher nicht bekannt, welche Wirkungen das Vitamin in dieser Form auf den Organismus haben kann (Bailey et al., 2001 in: Quinlivan und Gregory III, 2003; IOM, 2000; Kelly, 1997).

Ab einer Einnahme von 5 mg Folsäure kann ein gleichzeitig vorliegender Vitamin-B₁₂-Mangel "maskiert" werden, d.h. die bei Vitamin-B₁₂- und Folatmangel identischen hämatologischen Symptome werden durch die Folsäureaufnahme verbessert, während neurologische Symptome, die mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel einhergehen, nicht verhindert – und möglicherweise sogar verstärkt – werden können (Drazkowski et al., 2002; IOM, 2000; SCF, 2000). Das FNB hat aufgrund dieses Zusammenhangs einen LOAEL von 5 mg festgesetzt. Ein NOAEL konnte nicht bestimmt werden, da keine Daten über das Auftreten der Maskierung bei Einnahme von Folsäure zwischen 1 und 5 mg vorhanden sind (IOM, 2000). Der SCF schloss sich der Bewertung des FNB an (SCF, 2000).

13.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Als Folge eines klinischen chronischen Folatmangels kann es zur Bildung einer megaloblastischen Anämie kommen. Außerdem treten aufgrund der Bedeutung von Folaten für die DNA-Synthese Störungen in der Zellteilung auf, was sich insbesondere auf die sich schnell teilenden Zellen im Knochenmark und im Verdauungstrakt negativ auswirkt und mit einer Verringerung der Anzahl der weißen Zellen (Neutrophile, Lymphozyten, Monocyten, Eosinophile und Basophile) und der Thrombozyten einhergeht (Bailey et al., 2001; Molloy, 2002).

Eine unzureichende Folatversorgung in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten, geringes Geburtsgewicht und fetale Wachstumsverzögerung verbunden (Scholl und Johnson, 2000). Außerdem konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass durch eine erhöhte perikonzeptionelle Zufuhr von Folsäure, in Kombination mit Multivitaminpräparaten oder allein, das Risiko für die Entstehung von Neuralrohrdefekten und für andere angeborene Fehlbildungen sinkt (Czeizel und Dudas 1992; Czeizel 1995; 2000; Moore et al., 2003; Tönz et al., 1996). Die Genese der Neuralrohrdefekte (NRD) ist jedoch multifaktoriell bedingt; über welchen Mechanismus Folsäure am Verschluss des Neuralrohres beteiligt ist, konnte bislang noch nicht geklärt werden (Fleming, 2001).

Es wird auch ein Zusammenhang zwischen einer suboptimalen Folatversorgung und der Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen diskutiert, was darauf zurückgeführt wird, dass Homocystein bei unzureichender Folatversorgung nicht zu Methionin remethyliert werden kann und sich im Organismus anreichert bzw. mit einem weiteren Homocysteinmolekül zu Homocystin reagiert, welches endothelschädigend ist und zu Gefäßverschlüssen führen kann (Ubbink et al., 1996). Zur Zeit werden große Interventionsstudien durchgeführt, die Aufschluss darüber geben werden, ob es sich bei diesen Beobachtungen um einen Kausalzusammenhang handelt.

Weiterhin deuten eine Reihe von epidemiologischen Studien darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Folatzufuhr bzw. geringen Plasmafolatpiegeln und

einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Kolonrektalkrebs geben könnte. Kleinere Interventionsstudien, die bislang durchgeführt wurden, um den vermuteten protektiven Effekt beim Menschen zu bestätigen, liefern jedoch keine eindeutigen Beweise, und die Ergebnisse aus großen Interventionsstudien liegen noch nicht vor (Kim, 2003).

13.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Durch die Folataufnahme aus der üblichen Nahrung sind bisher keine unerwünschten Effekte beobachtet worden.

Wie bereits oben erwähnt, kann bei einer Zufuhr von >5 mg Folsäure pro Tag ein gleichzeitig vorliegender Vitamin-B₁₂-Mangel "maskiert" werden. Risikogruppen für die Maskierung eines Vitamin-B₁₂- Mangels sind ältere Menschen (>60 Jahre), bei denen ein Vitamin-B₁₂-, aber auch ein Folatmangel weit häufiger vorkommen, als bei der Durchschnittsbevölkerung (Clarke et al., 2003). Es ist davon auszugehen, dass die häufigste Ursache für Vitamin-B₁₂-Mangel eine Absorptionsstörung für nahrungsgebundenes Vitamin B₁₂ ist. Für die Bundesrepublik Deutschland liegen keine Daten über die Häufigkeit der Vitamin-B₁₂-Malabsorption vor. Trotz ausreichender Zufuhr in allen Altersgruppen wird in der VERA-Studie über eine höhere Prävalenz niedriger Vitaminplasmaspiegel bei den über 65-jährigen Männern berichtet, wobei nur bei 4,3% der Gesamtstichprobe Plasmakonzentrationen unterhalb des Referenzwertes gemessen wurden (Heseker et al., 1992). Aus anderen Studien ist bekannt, dass zwischen 10 und 15% aller Personen über 60 Jahre von Vitamin-B₁₂-Mangel betroffen sind, während eine perniziöse Anämie als Endstadium einer Autoimmunstörung mit Verlust der Intrinsic-Faktor bildenden Magenschleimhautzellen nur bei etwa 2% aller über 60-jährigen Personen vorkommt: In der Framingham-Studie wurde bei den über 60-Jährigen eine 15%ige Prävalenz von undiagnostiziertem Cobalaminmangel festgestellt, der wahrscheinlich auf Malabsorption zurückgeführt werden kann (Lindenbaum et al., 1994 in: Andrés et al., 2002). Auch nach Baik und Russell (1999) scheinen 10-15% dieser Altersgruppe von einer Vitamin-B₁₂-Unterversorgung betroffen zu sein.

Bei Zufuhr von höheren Folsäuremengen (~15 mg) sind Schlafstörungen, Erregung, Hyperaktivität, Übelkeit, Blähungen, eine gestörte Geschmacksempfindung und allergische Reaktionen wie Erytheme, Pruritus und Urtikaria beobachtet worden (Bässler et al., 2002).

Eine weit über den Bedarf hinausgehende Folsäurezufuhr führte in Tierversuchen bei Vorhandensein von prämaligen Läsionen oder neoplastischen Herden zu einem Voranschreiten der Läsionen (Kim, 2003). Diese Ergebnisse müssen mit Blick auf die relativ hohe Prävalenz von Kolonrektal-Adenomen bei der westlichen Bevölkerung (USA: ~25% der Bevölkerung >50 Jahre) ernst genommen und im Interesse der öffentlichen Gesundheit weiter untersucht werden. Auch die Beobachtung, dass Menschen mit einem Polymorphismus der Thymidylatsynthase [TSER 2rpt/2rpt] bei einer Nahrungsfolataufnahme von mehr als 440 µg/Tag ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kolonrektalkrebs hatten, als diejenigen deren Folatzufuhr unter 440 µg/Tag lag, zeigt, dass es im Zusammenhang mit dem Folatstoffwechsel und der Krebsentstehung bzw. -prävention noch viele Wissenslücken gibt und dass nicht als gesichert angesehen werden kann, dass die Supplementierung mit Folsäure in jedem Fall und für jeden Genotyp von Vorteil ist (Ulrich et al., 2002).

13.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Folaten und Folsäure

Da kein Risiko einer Folatzufuhr aus natürlichen Quellen bekannt ist, wurde weder vom SCF noch von anderen wissenschaftlichen Gremien ein UL für natürliche Folate festgelegt (EVM, 2003; IOM, 2000; SCF, 2000).

Auf der Grundlage des vom FNB definierten LOAEL von 5 mg/Tag, wurde unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 5 (aufgrund der Tatsache, dass kein NOAEL bestimmt

werden konnte) ein **Upper Intake Level für die Zufuhr synthetischer Folsäure von 1 mg/Tag** abgeleitet (IOM, 2000). Der SCF stimmte dem zu und fügte hinzu, dass keine Hinweise dafür vorliegen, dass Bevölkerungsgruppen speziell vor einer zu hohen Aufnahme geschützt werden müssten und dieser UL somit auch für schwangere und stillende Frauen angewendet werden kann.

Es gibt keine Daten über die Langzeitwirkungen hoch-dosierter Folsäuregaben bei Säuglingen. Daher wird empfohlen, dass die Deckung des Folatbedarfs in dieser Gruppe ausschließlich über die normale Nahrung erfolgen sollte. Für alle Altersgruppen der Kinder und für Jugendliche wurden in Abhängigkeit vom Körpergewicht niedrigere ULs abgeleitet (SCF, 2000):

Alter (Jahre)	UL [$\mu\text{g}/\text{Tag}$]
1-3	200
4-6	300
7-10	400
11-14	600
15-17	800

Da bei Kindern und Jugendlichen die Maskierung von Symptomen eines undiagnostizierten Vitamin-B₁₂-Mangels weniger relevant sein dürfte als bei Erwachsenen, sind die ULs kaum geeignet, das Risiko für unerwünschte Effekte in diesen Altersgruppen zu beurteilen. Es kann andererseits nicht außer Acht gelassen werden, dass eine Abschätzung der Langzeitwirkungen durch die Zufuhr synthetischer Folsäure bei Kindern dadurch erschwert wird, dass für diese Bevölkerungsgruppen kaum Erfahrungen mit der Einnahme von Folsäuresupplementen vorliegen (Molly, 2003).

13.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Folsäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Bei Anwendung der auch in anderen Kapiteln dieses Berichtes genutzten Formel ergibt sich folgendes:

$$R = UL - \text{DINF}$$

$$R = 1000 - 0 \text{ } [\mu\text{g}]$$

$$R = 1000 \text{ } \mu\text{g}$$

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel
R	=	Residual or maximum amount for safe addition to foods including dietary supplements	Restmenge der Vitamin- bzw. Mineralstoffaufnahme, die für eine sichere zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel insgesamt zur Verfügung steht

Die für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherten Lebensmitteln zur Verfügung stehende Menge an Folsäure (= "R") beträgt 1000 μg , da sich der UL nur auf Folsäure und nicht auf das über die Nahrung aufgenommene Folat bezieht.

Mit Blick auf die derzeitige Anreicherungspraxis und die Versorgungssituation der Bevölkerung bietet es sich bei Folsäure an, auch künftig die Menge "R" auf Nahrungsergänzungsmittel und auf angereicherte Lebensmittel zu verteilen. Geht man von einem Mehrfachverzehr für jede der Produktgruppen aus und schlägt Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln gleiche Anteile zu, ergibt sich:

TL_{NEM}	=	$\frac{\text{Zufuhr NEM}}{2}$	$TL_{ang. LM}$	=	$\frac{\text{Zufuhr ang. LM}}{2}$
TL_{NEM}	=	$\frac{500 \mu\text{g}}{2}$	$TL_{ang. LM}$	=	$\frac{500 \mu\text{g}}{2}$
TL_{NEM}	=	250 μg	$TL_{ang. LM}$	=	250 μg

13.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von Folsäure in NEM

Das BgVV/BfR hatte bislang für den Zusatz von Folsäure zu Nahrungsergänzungsmitteln eine Höchstmenge von 900 μg pro Tagesverzehrdosis akzeptiert (BgVV, 1998).

- a) Beibehaltung der bisher akzeptierten Höchstmenge von 900 μg Folsäure (=1800 μg Folatäquivalente) pro Tagesdosis.

Vorteil: nicht erkennbar

Nachteil: Kinder und Jugendliche würden schon durch die Einnahme von einem Nahrungsergänzungsmittel den für diese Altersgruppen festgelegten UL überschreiten. Auch Erwachsene würden bei Verzehr von zwei Nahrungsergänzungsmitteln den UL überschreiten. Für die Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs bleibt kein Spielraum.

- b) Festlegung des Höchstwertes auf 250 μg Folsäure (= 500 μg Folatäquivalente) pro Tagesverzehrdosis entsprechend der Ableitung mithilfe der Formel.

Vorteil: Schon mit der Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels würde die Tageszufuhrempfehlung eines Erwachsenen erreicht werden. Nahrungsergänzungsmittel würden somit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation in der Bevölkerung leisten. Die Höchstmenge von 250 μg pro Tagesverzehrdosis würde ausreichend Spielraum für die Verwendung von Folsäure in angereicherten Lebensmitteln lassen. Eine Überschreitung des UL ist für die erwachsene Bevölkerung auch bei Einnahme von mehreren Nahrungsergänzungsmitteln unwahrscheinlich.

Nachteil: Die Dosierung liegt unter der für die perikonzeptionelle Supplementierung empfohlenen Menge von 400 μg Folsäure pro Tag, so dass spezielle Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter notwendig wären, wie z.B. ein Hinweis auf den Produkten, dass Frauen im gebärfähigen Alter zwei Nahrungsergänzungsmittel pro Tag einnehmen sollten.

- c) Festlegung des Höchstwertes in Höhe der Zufuhrempfehlung, also 200 μg Folsäure (= 400 μg Folatäquivalente) pro Tagesverzehrdosis

Vor- und Nachteile: siehe unter b)

- d) Festlegung des Höchstwertes auf 400 μg Folsäure (=800 μg Folatäquivalente) pro Tagesverzehrdosis, entsprechend der Empfehlung für die perikonzeptionelle Supplementierung

Vorteil: Durch die regelmäßige Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels mit 400 µg Folsäure pro Tagesdosis könnten Frauen im gebärfähigen Alter gezielt die für diese Bevölkerungsgruppe zur Deckung des erhöhten Bedarfs und zur Prävention von NRD empfohlene Menge an Folsäure aufnehmen. Auf dem Markt sind bereits Nahrungsergänzungsmittel in dieser Dosierung erhältlich, und bis heute sind keine schädigenden Wirkungen durch deren Einnahme bekannt geworden.

Nachteil: Es ist bislang nicht bekannt, welche (Langzeit)effekte durch unmetabolisierte Folsäure im Serum (wurde bei Einzeldosis > 250 µg Folsäure beobachtet) hervorgerufen werden können. Der noch verbleibende Spielraum für die Anreicherung von Lebensmitteln wäre relativ gering. Kinder bis zu 10 Jahren würden schon mit der Einnahme von einem Nahrungsergänzungsmittel den UL erreichen bzw. überschreiten.

13.4.1.2 Mögliche Handlungsoptionen für die Verwendung von Folsäure in angereicherten Lebensmitteln

Ein Teil des in Deutschland angebotenen jodierten und fluoridierten Speisesalzes wird bereits mit Folsäure in Höhe von 100 µg/ g angereichert und für die Verwendung im Haushalt angeboten. Es ist bekannt, dass im November 2003 bereits 10 % der deutschen Haushalte dieses Salz verwendeten und dass die Aufnahme an Folsäure bzw. Folatäquivalenten (FÄ) bei Verzehrerern dieses Salzes bei etwa 100-200 µg/d Folsäure bzw. 170-340 µg FÄ pro Tag liegt. Salz ist aufgrund seines weitverbreiteten Gebrauchs innerhalb der Bevölkerung geeignet, einen Beitrag zur Erhöhung der Folsäurezufuhr in allen Altersgruppen der Bevölkerung (> 1 Jahr) zu leisten. Allein durch die Verwendung des Salzes können ca. 50 % der Zufuhrempfehlung pro Tag erreicht werden. Salz ist außerdem als Trägerlebensmittel für die Nährstoffanreicherung von Jod und Fluorid bekannt und wird im allgemeinen von der Bevölkerung akzeptiert.

Darüber hinaus wird gegenwärtig diskutiert, ob in Deutschland aufgrund der niedrigen Folatzufuhr der Bevölkerung und der Tatsache, dass nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter den Empfehlungen einer perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung zur Verringerung des NRD-Risikos folgen, eine gezielte Folsäureanreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel (z.B. Mehl) sinnvoll wäre.

Bei Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels á 400 µg Folsäure pro Tag und der Verwendung von folsäureangereichertem Salz (100-200 µg Folsäure/Tag) im Haushalt, betrüge die Folsäurezufuhr aus diesen beiden Quellen 500-600 µg pro Tag. Für die Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs würde folglich eine Gesamtmenge an Folsäure in Höhe von 400-500 µg zur Verfügung stehen.

Die folgenden Vorschläge für Höchstmengen zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Folsäure werden unter der Annahme gemacht, dass aus Nahrungsergänzungsmitteln nicht mehr als 400 µg Folsäure pro Tag eingenommen werden. Ginge man bei Nahrungsergänzungsmitteln von einem Mehrfachverzehr aus (wie in anderen Kapiteln des Berichtes), dann würde sich der Abstand zum UL so weit verringern, dass eine Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs über das Salz hinaus nicht akzeptabel wäre.

- a) Keine Änderung der jetzigen unregulierten Praxis, d.h. Anreicherung unterschiedlicher Lebensmittel(gruppen) ohne Festlegung eines Höchstwertes

Vorteil: Die Neuauswertungen des Ernährungssurveys und der DONALD-Studie haben gezeigt, dass durch den Verzehr der bereits angereicherten Lebensmittel (100-200 µg bis maximal 400 µg Folsäure pro Portion) ein großer Teil der Bevölkerung (50% der Erwachsenen und 75% der Kinder und Jugendlichen) die Zufuhrempfehlungen erreicht

oder erreichen könnte, ohne dass auf der anderen Seite damit gerechnet werden muss, dass ein großer Teil der Bevölkerung den UL überschreitet. Da insbesondere die Altersgruppen von 18 bis 25 Jahre Lebensmittel aus den Warengruppen verzehrt, die auf dem Markt häufig mit Folsäurezusätzen angeboten werden, würde automatisch die Gruppe der jungen Frauen, also ein großer Teil derjenigen im gebärfähigen Alter, ihre Folsäurezufuhr verbessern.

Nachteil: Aufgrund der sehr stark variierenden Verzehrsmengen und -häufigkeiten von angereicherten Lebensmitteln wäre keine gleichmäßige und vorhersehbare Verbesserung der Versorgungssituation der Bevölkerung möglich. Durch den Verzehr von angereicherten Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs bei sonst üblicher Ernährung würden nur sehr wenige Frauen im gebärfähigen Alter die Zufuhrempfehlungen von 1200 bzw. 1400 µg Folatäquivalenten pro Tag (in der Frühschwangerschaft) erreichen.

- b) Festlegung des Höchstwertes zur Verwendung von Folsäure in angereicherten Lebensmitteln auf 100 µg pro Portion

Vorteil: Durch den Zusatz dieser Folsäuremenge zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs kann ein wertvoller Beitrag zur Verbesserung der Folatversorgung geleistet werden. Der Abstand zum UL ist ausreichend groß, so dass mehrere Portionen angereicherter Lebensmittel á 100 µg Folsäure verzehrt werden könnten und die Wahrscheinlichkeit, den UL zu überschreiten, gering ist.

Nachteil: Es gibt keine Sicherheit, dass die Bevölkerungsgruppen, deren Folatzufuhr gering ist, tatsächlich angereicherte Lebensmittel verzehren bzw. dass Frauen im gebärfähigen Alter durch den Verzehr von angereicherten Lebensmitteln eine bedarfsgerechte Folat-/Folsäurezufuhr erreichen.

- c) Festlegung des Höchstwertes zur Verwendung von Folsäure in angereicherten Lebensmitteln auf 200 µg pro Portion

Vorteil: Eine Portion eines Lebensmittels, das mit dieser Menge an Folsäure angereichert ist, deckt bereits den Tagesbedarf eines erwachsenen Menschen an Folatäquivalenten.

Nachteil: siehe unter b). Personen, die regelmäßig folsäureangereichertes Salz verwenden und NEM mit Folsäure einnehmen, könnten durch den zusätzlichen Verzehr von anderen angereicherten Lebensmitteln den UL für Folsäure überschreiten.

Eine Risikoklassifizierung für die Verwendung von Folsäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln ist anhand der vom BfR festgelegten Kriterien nicht möglich, da der für dieses Vitamin abgeleitete UL ausschließlich für synthetische Folsäure gilt. Aus Sicht des BfR muss das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Wirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von synthetischer Folsäure in Lebensmitteln als mäßig bezeichnet werden.

Für die Allgemeinbevölkerung hält das BfR eine am Bedarf orientierte zusätzliche Zufuhr in Höhe von 200 µg Folsäure (=400 µg Folatäquivalente) über Nahrungsergänzungsmittel für angemessen. Da jedoch Frauen im gebärfähigen Alter eine tägliche zusätzliche Folsäureeinnahme in Höhe von 400 µg (=800 µg Folatäquivalente) empfohlen wird und die Verwendung dieser Dosierung in der Vergangenheit nicht zu unerwünschten Wirkungen geführt hat, sollte für die Gesamtbevölkerung eine einheitliche Höchstmenge von 400 µg Folsäure pro Tagesverzehr dosis (Option d) in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden.

Unter der Annahme, dass nur ein Nahrungsergänzungsmittel á 400 µg pro Tag eingenommen wird, können auch andere Lebensmittel mit Folsäure angereichert werden: Da folsäureangereichertes Salz bei haushaltsüblicher Verwendung zu Zufuhren in Höhe von 100-200 µg Folsäure pro Tag führen kann, sollten nach Auffassung des BfR zur Anreicherung von sonstigen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs maximal 200 µg Folsäure pro Portion verwendet werden (Option c).

Sofern künftig neben Speisesalz auch Mehl mit Folsäure angereichert werden sollte, müssen in Abhängigkeit von der gewählten Mehlanreicherungsstufe die Höchstmengen für den Zusatz von Folsäure zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs neu festgelegt bzw. abgewogen werden, ob und welche Lebensmittel über Salz und Mehl hinaus überhaupt mit Folsäure angereichert werden können.

13.5 Wissenslücken

- Es ist nicht bekannt, welchen Beitrag angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland zur Folatversorgung leisten.
- Es ist nicht bekannt, über welchen Mechanismus Folsäure bei der Entstehung von Neuralrohrdefekten präventiv wirkt.
- Die Folsäureanreicherungsprogramme in anderen Ländern laufen noch nicht lange genug bzw. es liegen nur wenige Ergebnisse über die Veränderungen der Folatversorgung bzw. die Abnahme der NRD in den Jahren seit 2000 vor, um abschätzen zu können, welche Wirkungen von einer chronischen Folsäurezufuhr über angereicherte Lebensmittel zu erwarten sind.
- Es sind keine Daten über Langzeitwirkungen durch die Zufuhr von großen Mengen synthetischer Folsäure vorhanden.
- Es ist noch nicht geklärt, welche (positiven oder negativen) Wirkungen das Vitamin bei bestimmten Gruppen der Bevölkerung unter Berücksichtigung der für den Folatstoffwechsel relevanten Genpolymorphismen haben kann.
- Es gibt keine repräsentativen Zahlen über die Prävalenz von Vitamin-B₁₂-Mangel und perniziöser Anämie in Deutschland.

- Es ist bisher nicht eindeutig erwiesen, ob es sich bei dem Zusammenhang zwischen hohen Homocysteinspiegeln und der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen um einen Kausalzusammenhang handelt und ob eine langfristige Gabe von Folsäure nicht nur die Homocysteinspiegel, sondern auch das Risiko für die Entstehung dieser Krankheiten senken kann.

13.6 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Andrès E, Kaltenbach G, Perrin A-E, Kurtz J-E, Schlienger J-L (2002) Food-cobalamin malabsorption in the elderly. *Am. J. Med.* 113: 351-352.

Baik HW, Russell RM (1999) Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu. Rev. Nutr.* 19: 357-377.

Bailey LB, Moyers S, Gregory III JF (2001) Folate. In: Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, International Life Sciences Institute, Washington, DC.

Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. Verlag Urban & Fischer, München/Jena.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, Steegers-Theunissen RPM (2001) Bioavailability and bioefficacy of folate and folic acid in man. *Nutr. Res. Rev.* 14: 267-293.

Butterworth CE Jr, Hatch KD, Soong SJ, Cole P, Tamura T, Sauberlich HE, Borst M, Macaluso M, Baker V (1992) Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166: 803-809.

Butterworth CE Jr, Tamura T (1989) Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am. J. Clin. Nutr.* 50: 353-358.

Campbell NR (1996) How safe are folic acid supplements? *Arch. Intern. Med.* 156: 1638-1644.

Choi S-W, Mason JB (2000) Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. 130: 129-132.

Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley Evans J, Johnston C, Sherliker P, Ueland PM, Schneede J, McPartlin J, Nexo E, Scott JM (2003) Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1241-1247.

Czeizel AE (1995) Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 20; 4-16.

Czeizel AE (2000) Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr. Drugs* 2: 437-449.

Czeizel AE, Dudas I (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 327: 1832-1835.

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM (1995) Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 274: 1698-1702.

De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH (1997) Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: 643-660.

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.

Drazkowski J, Sirven J, Blum D (2002) Symptoms of B12 deficiency can occur in women of child bearing age supplemented with folate. *Neurology* 58: 1572-1573.

Egen V, Hasford J (2003) Prevention of neural tube defects: effect of an intervention aimed at implementing the official recommendations. *Soz. Präventivmed.* 48: 24-32.

EUROCAT Working Group (2002) Report: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-99. University of Ulster.

EVM (2002) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamin and Minerals. Draft for Consultation. August 2002. (<http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evmpart1.pdf>).

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (2003) Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2002. Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg.

Fleming A (2001) The role of folate in the prevention of neural tube defects: human and animal studies. *Nutr. Rev.* 59: S13-S23.

Gärtner J, Heinrich B, Lenard HG, von Kries R (1997) Neuralrohrdefekte in Deutschland. Häufigkeit potentiell vermeidbarer Fälle. *Kinderärztl. Praxis* 1: 10-15.

Genzel-Boroviczény O, Hachmeister A, von Kries R (1997) Unverändertes Risiko für Neuralrohrdefekte. Mangelhafte Umsetzung der Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe in der Frühschwangerschaft. *Kinderärztl. Praxis* 1: 6-9.

Girelli D, Martinelli N, Pizzolo F, Friso S, Olivieri O, Stranieri C, Trabetti E, Faccini G, Tinazzi E, Franco Pignatti P, Corrocher R (2003) The interaction between MTHFR 677 C to T genotype and folate status is a determinant of coronary atherosclerosis risk. *J. Nutr.* 133: 1281-1285.

Gonzalez-Gross M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K (2002) Folate Status in Germany 1997-2000. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72: 351-359.

Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, Hata H, Urrutia TF, Alamilla A, McCabe D, Singgih A, Cogger EA, Caudill MA (2003) Methylenetetrahydrofolate reductase 677C to T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J. Nutr.* 133: 1272-1280.

Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Norderkleen.

Holmes T, Gates GE (2003) The effect of fortified breakfast cereal on plasma homocyst(e)ine concentrations in healthy older men already consuming a folate fortified diet. *Nutr. Res.* 23: 435-449.

Hung J, Beilby JP, Knuimaqn MW, Divitini M (2003) Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busselton, Western Australia. *Br. Med. J.* 326: 131-137.

IOM (2000) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. National Academy Press, Washington DC.

Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM (1997) Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1790-1795.

Kersting M, Alexy U (2000) Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: products, nutrients, dosages. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 125-128.

Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W (2000) Vitamin intake of 1-18-year-old German children and adolescents in the light of various recommendations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 70: 48-53.

Kim YI (2003) Role of folate in colon cancer development and progression. *J. Nutr.* 133: 3731S-3739S.

Köbnick C (2000) Einfluß der Kostform auf den Vitamin-B12- und Folatstatus in der Schwangerschaft. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. oec. troph.) im Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotrophologie und Umweltmanagement der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Koch MC, Stegmann K, Ziegler A, Schröter B, Ermert A (1998) Evaluation of the MTHFR C677T allele and the MTHFR gene locus in a German spina bifida population. *Eur. J. Pediatr.* 157: 487-492.

Koletzko B, von Kries R (1995) Prevention of neural tube defects by folic acid administration in early pregnancy. Joint recommendations of the German Society of Nutrition, Gynecology and Obstetrics, Human Genetics, Pediatrics, Society of Neuropediatrics. *Gynäkol. Geburtshilf. Rdsch.* 35: 2-5.

Konings EJM, Roomans HHS, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WHM, van den Brandt PA (2001) Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 765-776.

Krishnaswamy K, Nair KM (2001) Importance of folate in human nutrition. *Br. J. Nutr.* 85: 115-124.

McKillop DJ, Pentieva K, Daly D, McPartlin JM, Hughes J, Strain JJ, Scott JM, McNulty H (2002) The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br. J. Nutr.* 88: 681-688.

Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung. Robert Koch-Institut.

Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH (1984) Effect of oral folic acid supplementation on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am. J. Clin. Nutr.* 39: 535-539.

Mitchell LE, Duffy DL, Duffy P, Bellingham G, Martin NG (1997) Genetic effects on variation in red-blood-cell folate in adults: implications for the familial aggregation of neural tube defects. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 433-438.

Molloy AM (2002) Folate bioavailability and health. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72: 46-52.

Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A (2003) Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology* 14: 200-205.

Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF 3rd (1997) Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am. J. Clin. Nutr.* 66:1388-1397.

Pietrzik K, Prinz-Langenohl R (1998) Folsäure/Folat. Wissenschaftliche Ernährungsinformation. Forum Ernährungsmedizin.

Quinlivan EP, Gregory III, JF (2003) Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 221-255.

Reber U (2002) Homocystein im Brennpunkt. *J. Ernährungsmed.* 4: 15-20.

Riddell LJ, Chisholm A, Williams S, Mann JI (2000) Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 1448-1454.

Rieder MJ (1994) Prevention of neural tube defects with periconceptual folic acid. *Clin. Perinatol.* 21; 483-503.

Rösch C, Lehmann R, Kötz K, Steinbicker V (1999) Folsäure und Schwangerschaft. *Ernährungs-Umschau* 46: 10-12.

Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell IFW, Melse-Boonstra A, Finglas PM, Gregory III JF (2003) Folate bioavailability. UK Food Standards Agency Workshop Report. *Br. J. Nutr.* 90: 473-479.

SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf.

Scholl TO, Johnson WG (2000) Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 1295S-1303S.

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.

Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg ICH (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 332: 286-291.

Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F (2001) Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents - 15 year results of the DONALD Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 40: 49-55.

Simmer K, Iles CA, James C, Thompson RP (1987) Are iron-folate supplements harmful? *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 122-125.

Staub B, Gallmann N (1996) Folsäure. *pharmakritik* 18: No. 4.

Tamura T (1998) Determination of food folate. *Nutr. Biochem.* 9: 285-293.

Thamm M (2001) Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. *Berliner Ärzte* 8: 21-24.

Thamm M, Mensink GBM, Thierfelder W (1999) Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. *Gesundheitswesen* 61: 207-212.

Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O (1996) Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126: 177-187.

Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC (1994) Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J. Nutr.* 124: 1927-1933.

Ulrich CM, Bigler J, Bostick R, Fosdick L, Potter JD (2002) Thymidylate synthase promoter polymorphism, interaction with folate intake, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res.* 62: 3361-3364.

Vahteristo L, Kariluoto S, Bärlund S, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Salovaara H, Piironen V (2002) Functionality of endogenous folates from rye and orange juice using human in vivo model. *Eur. J. Nutr.* 41: 271-278.

van Oort FVA, Melse-Boonstra A, Brouwer IA, Clarke R, West CE, Katan MB, Verhoef P (2003) Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1318-1323.

14 Risikobewertung von Pantothensäure

14.1 Zusammenfassung

Für die Bundesrepublik Deutschland gibt es keinen Hinweis auf eine unzureichende Versorgung mit Pantothensäure. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrerhebungen, auch ist der Bedarf nicht genau bekannt (Versorgungskategorie 2). Das gesundheitliche Risiko bei Verwendung des Vitamins in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird als gering eingeschätzt.

Ein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufuhr konnte wegen des Fehlens systematischer Studien und der geringen Toxizität von Pantothensäure nicht abgeleitet werden, deshalb lassen sich derzeit anhand der vorgeschlagenen Formel auch keine definierten Höchstmengen für Pantothensäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln ableiten. Als Alternative sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes wegen der bestehenden Wissenslücken bei Nahrungsergänzungsmitteln die dreifache Menge des Schätzwertes (18 mg) pro Tag nicht überschritten werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei dieser Pantothensäuremenge keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher zu erwarten sind.

Eine wesentliche Erhöhung der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr bringt keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen. Deshalb sollte bei angereicherten herkömmlichen Lebensmitteln ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge die einfache Menge des Schätzwertes für Pantothensäure (6 mg) nicht überschreiten.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	6 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag]	m	w
Median	? *	? *
P 2,5	? *	? *
P 97,5	? *	? *
	* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert geringe Toxizität keine systematischen Untersuchungen vorhanden	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	18 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	6 mg/Tagesverzehrmenge	

14.2 Nährstoffbeschreibung

14.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Die biologisch wirksame Form der Pantothensäure (CAS-Nr. 79-83-4) ist an die rechtsdrehende D-Konfiguration gebunden. Sie wird chemisch als (R)-N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)- β -alanin bzw. D(+)-N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl)- β -alanin (C₉H₁₇NO₅) bezeichnet. Zulässige Pantothensäureverbindungen bzw. Vitaminquellen, die diätetischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden und die für eine Anreicherung von Lebensmitteln verwendet werden können bzw. vorgeschlagen wurden, umfassen Natrium-D-Pantothemat (CAS-Nr. 867-81-2), Calcium-D-Pantothemat (CAS-Nr. 137-08-6) und D-Panthenol (CAS-Nr. 81-13-0) (Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel; Verordnung über diätetische Lebensmittel; Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel und zur Ände-

zung der Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel; Commission of the European Communities, 2003). Der synthetisch hergestellte Alkohol Panthenol kann im Organismus leicht zu Pantothersäure oxidiert werden.

14.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Pantothersäure liegt in Lebensmitteln überwiegend in gebundener Form, als Bestandteil des Coenzym A, vor. Für die Resorption wird die Substanz aus dem Coenzym freigesetzt und als Pantothersäure oder Pantethin resorbiert. Neben einer passiven Diffusion wird für die Resorption ein aktiver Carrier-vermittelter Na^+ -abhängiger Transport mit Sättigungskinetik vermutet. Die Ausscheidung erfolgt nach der Freisetzung aus Coenzym A über den Urin überwiegend unverändert als Pantothersäure bzw. als 4-Phosphopantothemat. Etwa 15% der zugeführten Pantothersäure werden als CO_2 abgeatmet bzw. erscheinen im Stuhl (Bässler et al., 2002; Miller et al., 2001). Ein Überschuss an zugeführter Pantothersäure wird überwiegend renal ausgeschieden. Die Ausscheidung korreliert stark mit der Aufnahme über die Nahrung.

Pantothersäure ist als Bestandteil von Coenzym A, einem Cofaktor und Acylgruppen-Carrier enzymatischer Reaktionen und als Bestandteil des Fettsäuresynthase-Komplexes von zentraler Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel.

Für Pantothersäure können lediglich Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr genannt werden. In Deutschland wurde für Jugendliche und Erwachsene, einschließlich Schwangeren und Stillenden ein Schätzwert von 6 mg pro Tag abgeleitet. Für Säuglinge werden altersabhängig 2-3 mg pro Tag angegeben und bei Kindern (1-15 Jahre), ebenfalls altersabhängig 4-6 mg pro Tag (D-A-CH, 2000). Der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) nannte für Erwachsene 3-12 mg/Tag als akzeptablen Zufuhrbereich (SCF, 1992).

14.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Pantothersäure kommt in einer Vielzahl von Lebensmitteln vor. Hohe Gehalte weisen Rinder-, Kalbs- und Schweineleber (7-8 mg/100 g) oder Hering (7,4 mg/100 g) auf. In anderen tierischen Lebensmitteln wie Rind- oder Schweinefleisch liegen die Gehalte bei ca. 0,5-0,7 mg/100 g, in Hühnereiern bei ca. 1,4 mg/100 g, in Milch bei ca. 0,3 mg/100 ml. Bei pflanzlichen Lebensmitteln weisen Vollkornweizen (1,2 mg/100 g), Haferflocken (1,1 mg/100 g) oder Tomaten (1 mg/100 g) höhere Pantothersäuregehalte auf (Bässler et al., 2002).

Arzneimittel: In der Arzneimittelleinzelmonographie *Dexpanthenol/Panthenol/Pantothersäure* werden für die Prophylaxe von Pantothersäuremangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können, Tagesdosierungen von bis zu 10 mg/Tag genannt, für die Therapie bis zu 100 mg. Die Tageshöchstdosis soll entsprechend der Monographie 500 mg – auf mehrere Einzeldosen verteilt – nicht überschreiten (BGA, 1993). Im Arzneimittelmuster für *Wasser- und fettlösliche Vitamine in fixer Kombination* werden für die Prophylaxe Dosierungen von 2-10 mg pro Tag und 10-50 mg für die therapeutische Anwendung genannt (BfArM, 1995).

Versorgungszustand: Es bestehen Unsicherheiten bei der Erfassung der tatsächlichen Zufuhrmengen an Pantothersäure (Bässler et al., 2002; Gaßmann, 1999). Für Deutschland wurden Tageszufuhren bei Erwachsenen von etwa 4-5 mg zitiert (D-A-CH, 2000). In der gleichen Größenordnung liegen die vom SCF im Jahre 1992 genannten durchschnittlichen Zufuhren von 4-7 mg/Tag, wobei einzelne Personen 3-12 mg konsumierten (SCF, 1992). Auch in dem SCF Bericht zur Ableitung eines Tolerable Upper Intake Level (UL) für Pantothersäure aus dem Jahre 2002 werden ähnliche Aufnahmemengen angeführt (SCF, 2002).

14.3 Risikocharakterisierung

14.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Pantothensäure bzw. Panthenol gelten als gesundheitlich wenig bedenklich.

In verschiedenen Tierstudien zur akuten Toxizität, zur Toxizität bei längerfristiger Verabreichung und zur Reproduktionstoxizität (Chung et al., 1954; Everson et al., 1954; FDA, 1974; Unna und Greslin, 1941; Weiss et al., 1950) erwiesen sich Pantothensäure und Panthenol als gering toxisch. Allerdings wurden in Studien einer Arbeitsgruppe bei Ratten (50 mg/Tag, 70 Tage) erhöhte Uterusgewichte, erhöhte Gewichte der Vesiculae seminales (Fidanza et al., 1959a) und eine Steigerung der Ausscheidung an 17-Ketosteroiden nachgewiesen (Fidanza et al., 1959b). Es ist anzufügen, dass alle zitierten Tierstudien älteren Datums sind und daher nicht nach heute üblichen Standards durchgeführt wurden.

Hinsichtlich am Menschen gewonnener Daten hielt der SCF in seinem Bericht zur Ableitung eines Tolerable Upper Intake Level für Pantothensäure fest, dass bei einer Literatursuche von 1966 an keine Berichte über unerwünschte Wirkungen nach oraler Zufuhr von Pantothensäure oder Panthenol auffindbar waren (SCF, 2002). Zwischenzeitlich wurde ein Einzelfallbericht über das Auftreten einer lebensbedrohlichen eosinophilen Pleuropericarditis bei Trimetazidin-Medikation und zusätzlicher Einnahme von 300 mg Pantothensäure und 10 mg Biotin pro Tag publiziert (Debourdeau et al., 2001). Die Interpretation dieses Einzelfallberichtes ist jedoch wegen der gleichzeitigen Gabe von 3 Substanzen schwierig.

Zur Gabe höherer Pantothensäuremengen wird im Bericht des SCF unter anderem eine Studie zitiert, wonach bei Verabreichung von 2 g Pantothensäure pro Tag keine Nebenwirkungen auftraten (General Practitioner Research Group, 1980). Ebenso wird darauf hingewiesen, dass gelegentlicher Durchfall und Wasserretention bei täglichen Zufuhren von 10–20 g auftreten können (Harris und Lepkovsky, 1954; SCF, 2002).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass wegen des Fehlens systematischer Studien und der geringen Toxizität von Pantothensäure (Calcium-Pantothenat oder Panthenol) kein **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) oder **NOAEL** (No observed adverse effect level) seitens des SCF identifiziert und kein UL (Tolerable Upper Intake Level) abgeleitet werden konnte (SCF, 2002). Zu dem gleichen Ergebnis gelangte das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) (IOM, 2000).

14.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Wegen des weitverbreiteten Vorkommens von Pantothensäure in Lebensmitteln ist ein isolierter Mangel an Pantothensäure selten. In der Regel liegt dann auch ein Mangel an weiteren Vitaminen vor. Spezifische Mangelerscheinungen wurden bisher nach Verabreichung von künstlichen Pantothensäureantagonisten und/oder der Gabe von Pantothensäure-freien semisynthetischen Diäten beschrieben oder bei mangelernährten Kriegsgefangenen des 2. Weltkriegs ("burning feet syndrome") (Fry et al., 1976; Glusman, 1947; Hodges et al., 1958; Hodges et al., 1959).

Die Gefahr einer Unterversorgung kann durch Zufuhr von Pantothensäure in Höhe des angegebenen Schätzwerts von 6 mg/Tag ausgeschlossen werden.

Für die Bundesrepublik Deutschland besteht kein Hinweis auf einen unzureichenden Versorgungsstatus an Pantothensäure. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrerhebungen, auch ist der Bedarf nicht genau bekannt (Versorgungskategorie 2).

14.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Pantothenensäure eine geringe Toxizität aufweist. Eine Hypervitaminose durch eine übermäßige Aufnahme aus der Nahrung einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln wurde bisher nicht beschrieben. Bei sehr hohen Zufuhrmengen von 10-20 g/Tag können geringgradige unerwünschte Wirkungen wie gelegentlicher Durchfall und Wasserretention auftreten (SCF, 2002), wobei jedoch keine systematischen Untersuchungen zur Wirkung hoher Zufuhrmengen vorliegen.

14.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Pantothenensäure

Wegen des Fehlens systematischer Studien und der geringen Toxizität von Pantothenensäure (Calcium-Pantothenat oder Panthenol) konnte bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufnahme durch den SCF oder das amerikanische Food and Nutrition Board abgeleitet werden (IOM, 2000; SCF, 2002). Auch die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) sah sich nicht in der Lage, ein Safe Upper Level für Pantothenensäure abzuleiten. Mit der Einschränkung "for guidance purposes only" wird für die zusätzliche Zufuhr (über Supplemente) ein Wert von 200 mg pro Tag genannt (Food Standards Agency, 2003). Im Bericht des Nordic Council of Ministers zum Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu Lebensmitteln und im Bericht des französischen CSHPF werden keine Obergrenzen für die Zufuhr von Pantothenensäure aufgeführt (CSHPF, 1995; Nordic Council, 2001).

14.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Pantothenensäure in Nahrungsergänzungsmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufnahme abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Pantothenensäure in Nahrungsergänzungsmitteln nicht anwenden. Wegen der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

14.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gegenwärtig werden bei Nahrungsergänzungsmitteln pro empfohlener Tagesverzehrsmenge Pantothenensäurezusätze bis zum Dreifachen des Schätzwertes (18 mg) akzeptiert (ALS, 1998; D-A-CH, 2000).

Vorteile: Es liegen bereits Erfahrungen mit dieser Obergrenze vor. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen Pantothenensäuremengen keine gesundheitlichen Risiken für Verbraucher zu erwarten sind.

Nachteile: Aus Sicht des BfR sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

b) Einfachregelung

Beschränkung des Pantothenensäurezusatzes pro empfohlener Tagesverzehrsmenge auf das Einfache des Schätzwertes (6 mg).

Vorteile: Der vorgeschlagene Höchstwert orientiert sich am tatsächlichen Bedarf. Er ist ernährungsphysiologisch sinnvoll.

Nachteile: Aus Sicht des BfR sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

- c) keine Nennung von Obergrenzen für einzelne Produkte und völlige Freigabe möglicher Höchstmengen

Vorteile: Es sind keine Vorteile erkennbar.

Nachteile: Dem Vorsorgeprinzip und damit einem sachgerechten Verbraucherschutz würde nicht genüge getan, da die unzureichende Datenlage, aufgrund derer die Festsetzung eines UL durch den SCF, wie auch durch andere Gremien, nicht vorgenommen werden konnte, nicht besagt, dass höhere Mengen nicht mit einem gesundheitlichen Risiko behaftet sein könnten.

- d) Ableitung von Obergrenzen auf der Grundlage des "Guidance-Wertes" der britischen EVM

Die britische EVM hat "for guidance purposes only" einen Wert von 200 mg pro Tag für die zusätzliche Aufnahme von Pantothersäure (über Supplemente) genannt. Von dieser zusätzlichen Zufuhr wird erwartet, dass sie keine unerwünschten Wirkungen in der Allgemeinbevölkerung hervorruft (Food Standards Agency, 2003).

Vorteile: Es liegt ein numerischer Wert vor, der von einem wissenschaftlich anerkanntem Gremium vertreten wird. Unter Zugrundelegung der in Kapitel 3.3.2 vorgeschlagenen Vorgehensweise ließe sich eine Obergrenze für einzelne Nahrungsergänzungsmittel (50 mg Pantothersäure)⁶ ableiten.

Nachteile: Die Guidance-Werte weisen erhebliche Unsicherheiten auf, da sie möglicherweise *nicht für alle Altersgruppen* oder für eine *lebenslange Zufuhr* anwendbar sind (Chapter 5: General Principles for Assessing Micronutrients).

14.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Pantothersäure in angereicherten Lebensmitteln

Da bisher kein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufuhr abgeleitet werden konnte, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge für Pantothersäure in angereicherten Lebensmitteln nicht anwenden. Wegen der bestehenden Wissenslücken sollten die zu treffenden Maßnahmen zur Festlegung von Höchstmengen auf dem Vorsorgeprinzip beruhen und nach Vorliegen neuer Daten überprüft werden.

14.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gegenwärtig werden bei angereicherten Lebensmitteln in der empfohlenen Tagesverzehrsmenge bzw. der zu erwartenden Tagesverzehrsmenge Pantothersäurezusätze bis zum Dreifachen des Schätzwertes (18 mg) akzeptiert (ALS, 1998), wobei in der Vitaminverordnung keine Höchstmengen für den Zusatz genannt werden.

Vorteile: Es liegen bereits Erfahrungen mit dieser Anreicherungspraxis vor. Negative Auswirkungen wurden bisher nicht beschrieben.

Nachteile: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, wie hoch Lebensmittel in Einzelfällen tatsächlich angereichert werden. Die Höhe der Anreicherung steht in weiten Bereichen in der Beliebigkeit der Hersteller, da angereicherte Lebensmittel nach Bedarf verzehrt werden, diese nicht mit Verzehrsempfehlungen versehen werden müssen

⁶ bei Aufteilung in gleiche große Gesamtaufuhrmengen für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel und Mehrfachexpositionsfaktor für Nahrungsergänzungsmittel von 2

bzw. keine Übereinkunft über zu erwartende Tagesverzehrsmengen bestehen. Je nach Anzahl der verzehrten angereicherten Lebensmittel können unter Umständen hohe Vitaminmengen zugeführt werden, da – zumindest theoretisch – pro Portion Lebensmittel ein Vitaminzusatz von bis zu 18 mg Pantothersäure zu unterstellen wäre.

- b) Beschränkung der Höchstmenge auf das Einfache des Schätzwertes mit einer Höchstmenge von maximal 6 mg Pantothersäure pro empfohlener bzw. zu erwartender Tagesverzehrsmenge

Vorteile: Dieser Vorschlag orientiert sich an ernährungsphysiologischen Aspekten sowie am vorbeugenden Gesundheitsschutz, da hierdurch eher als bei höherer Anreicherung berücksichtigt wird, dass angereicherte Lebensmittel in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrsmenge verzehrt werden.

Nachteile: Aus Sicht des BfR sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

Das Risiko unerwünschter Wirkungen bei Verwendung von Pantothersäure in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln wird aus Sicht des BfR als gering eingeschätzt. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile oben genannter Optionen empfiehlt das BfR für Nahrungsergänzungsmittel Option a) (18 mg/Tagesdosis) und für angereicherte Lebensmittel Option b) (6 mg/Tagesverzehrsmenge).

14.5 Literatur

ALS (1998) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV. Vitamine in Lebensmitteln. Bundesgesundhbl. 4: 157-163.

Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena.

BfArM (1995) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung und die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln (Muster für den humanmedizinischen Bereich) Wasser- und fettlösliche Vitamine in fixer Kombination. Bundesanzeiger Nr. 166 vom 02.09.1995, S. 10009.

BGA (1993) Monographie Dexpanthenol/Panthenol/Pantothersäure und -salze zur systemischen Anwendung. Bundesanzeiger Nr. 179 vom 23.09.1993, S. 9142.

Chung NY, Northrop L, Getty R, Everson G (1954) Effect of varying the intake of Calcium pantothenate of rats during pregnancy. II. Histological and histochemical studies of the liver, adrenal, duodenum and tibia of the young at birth. J. Nutr. 54: 97-105.

CSHPF - Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (1995) Opinion on the safety limits in the dietary consumption of vitamins and certain minerals; Session of 12 September 1995. In: Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux; Ministère de l'Économie et des Finances, Direction générale de la Concurrence, de la consommation et de la Répression des Fraudes, Ministère du Travail et des Affaires sociales, Direction générale de la Santé, Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de l'Alimentation, Direction générale de l'Alimentation, p. 172.

Debourdeau PM, Djezzar S, Estival JLF, Zammit CM, Richard RC, Castot AC (2001) Life-threatening eosinophilic pleuropericardial effusion related to Vitamins B₅ and H. Ann. Pharmacother. 35: 424-426.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Brauns GmbH, Frankfurt/Main.

- Everson G, Northrop L, Chung NY, Getty R, Pudelnkewicz C (1954) Effect of varying the intake of Calcium pantothenate of rats during pregnancy. I. Chemical findings in the young at birth. *J. Nutr.* 53: 341-50.
- FDA (1974) NAS/NRC Questionnaire 1949-1963 In: FDA 1974: Generally Recognized as Safe (GRAS) Monographs: Monograph on Pantothenates. Contract No. FDA 72-104.
- Fidanza A, de Cicco A, Esposito L (1959a) Ipervitaminosi di acido pantothenico ed apparato sessuale. (Hypervitaminosis caused by pantothenic acid and the sex glands). *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 35: 1774-1776.
- Fidanza A, de Cicco A, Esposito L (1959b) Eliminazione urinaria di 17-chetosteroidi ed ipervitaminosi pantotenica nel ratto (Urinary elimination of 17-ketosteroids and pantothenic hypervitaminosis in the rat). *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 35: 1776-1777.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
- Fry PC, Fox HM, Tao HG (1976) Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 22: 339-346.
- Gaßmann B (1999) Pantothenensäure. *Ernährungs-Umschau* 46: 143-147.
- General Practitioner Research Group (1980) Calcium pantothenate in arthritic conditions. *The Practitioner* 224: 208-211.
- Glusman M (1947) The syndrome of "burning feet" (Nutritional Melalgia) as a manifestation of nutritional deficiency. *Am. J. Med.* 3: 211-223.
- Harris RS, Lepkovsky S (1954) Pantothenic acid. In: *The Vitamins*. WH Sebrell, RS Harris (Eds.) Chemistry, Physiology, Pathology. Vol. 2. Academic Press, New York (1954).
- Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, Bleiler R (1959) Human pantothenic acid deficiency produced by omega-methyl pantothenic acid. *J. Clin. Invest.* 38: 1421-25.
- Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB (1958) Pantothenic acid deficiency in man. *J. Clin. Invest.* 37: 1642-57.
- IOM (Institute of Medicine) (2000) Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC.
- Miller JW, Rogers LM, Rucker RB (2001) Pantothenic acid. In: *Present Knowledge in Nutrition*. BA Bowman, RM Russel (Eds.) 8th Edition. ILSI Press, Washington, DC, p. 253-260.
- Nordic Council of Ministers (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. *TemaNord* 2001: 519.
- SCF (1992) Commission of the European Communities, Directorate-General International Market and Industrial Affairs: Reports of the Scientific Committee for Food. Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Thirty-first series.
- SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Pantothenic acid (expressed on 17.04.2002). http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80k_en.pdf.
- Unna K, Greslin JG (1941) Studies on the toxicity and pharmacology of pantothenic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 73: 85-90.
- Weiss M, De Ritter E, Rubin SH, Randall LO (1950) Effect of long-term panthenol administration on the pantothenate and coenzyme A contents of rat tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73: 292-296.

15 Risikobewertung von Biotin

15.1 Zusammenfassung

Der Bedarf an Biotin ist nicht bekannt, es wird angenommen, dass die Biotinzufuhr gesunder Erwachsener ihren Bedarf deckt, ebenso wie die Biotinzufuhr über die Muttermilch den Bedarf gestillter Säuglinge. Abgesehen von Patienten, die auf Grund besonderer Umstände zu wenig Biotin erhalten, ist die deutsche Bevölkerung ausreichend mit Biotin versorgt. Eine Risikogruppe stellen möglicherweise Schwangere dar (Versorgungskategorie 2).

Für den Menschen sind keine Symptome einer Biotinüberdosierung beschrieben. Das gesundheitliche Risiko der Verwendung von Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln und des Zusatzes von Biotin zu angereicherten Lebensmitteln wird vom BfR als gering eingeschätzt. Auf Grund der Datenlage ist ein Risiko jedoch nicht mit Sicherheit auszuschließen. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes sollten nach Ansicht des BfR konsequenterweise Nahrungsergänzungsmitteln nicht mehr als 180 µg Biotin pro Tagesdosis und angereicherten Lebensmitteln maximal 60 µg pro Portion zugesetzt werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	30-60 µg/Tag	
Zufuhr [µg/Tag] (Mensink et al., 2002)	m	w
Median	42,9-61,9	37,3-43,6
P 10	27,6-35,9	24,3-28,7
P 90	69,7-101,3	55,2-74,8
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert keine systematischen Dosis-Wirkungsstudien vorhanden	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	180 µg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	60 µg/Portion	

15.2 Nährstoffbeschreibung

15.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Biotin (CAS-Nr. 58-85-5; cis-Hexahydro-2-oxo-1H-thieno(3,4)imidazol-4-valeriansäure) ist ein wasserlösliches Vitamin, dessen Synthese auf die meisten Bakterien, mehrere Pilze und Pflanzen beschränkt ist. Von den theoretisch möglichen acht Stereoisomeren kommt nur das d-(+)-Biotin (D-Biotin) in der Natur vor und ist biologisch aktiv. Alternative (historische) Bezeichnungen wie Vitamin H oder Vitamin B₇ sollten vermieden werden.

15.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Nahrungsbiotin ist überwiegend an Eiweiß gebunden. Bei der Verdauung des Eiweißes entstehen biotinhaltige Peptide, insbesondere Biocytin (Biotinyl-ε-Lysin), für dessen Spaltung das ubiquitäre Enzym Biotinidase erforderlich ist. Ob Biotinylpeptide im menschlichen Darm absorbiert werden können, ist strittig. Ein Mangel an Biotinidase führt zu Biotinmangel, wenn dem erhöhten Biotinbedarf nicht Rechnung getragen wird. Biotin wird bei niedrig/normaler Zufuhr mit Hilfe eines aktiven, natriumabhängigen Transporters resorbiert. Bei höheren Konzentrationen im Darm überwiegt ein Transporter-unabhängiger Prozess. Während früher von einer sehr variablen Bioverfügbarkeit von Biotin von 24-58% ausgegangen wurde, scheint die Bioverfügbarkeit auch hoher Dosen von 20 mg an freiem Biotin 100% zu betragen (Zempleni und Mock, 1999).

Absorbiertes Biotin wird über einen Transporter-abhängigen Prozess an das Blut abgegeben, wo der größte Teil frei (81%), 12% kovalent an die Serumbiotinidase und 7% unspezifisch an Plasmaalbumin und -Globuline gebunden ist (Mock und Malik, 1992). Die Biotinaufnahme in Organzellen erfolgt über wahrscheinlich spezifische energieverbrauchende und natriumabhängige Transportprozesse (Said et al., 1998). Proliferierende Lymphozyten nehmen vermehrt Biotin auf als Folge einer Zunahme von Transporter-Proteinen (Zempleni und Mock, 2000a). Ein natrium-abhängiger Multivitamintransporter vermittelt den Transport von Biotin (sowie von Lipon- und Pantothensäure) gegen einen Konzentrationsgradienten über die Plazenta zum Feten. Die Biotinspiegel im fetalen Blut sind in der 18.-24. Schwangerschaftswoche drei- bis siebzehnmal höher als im mütterlichen Blut. Die Expression dieses und anderer Transporter für Biotin nimmt mit erhöhten Blutspiegeln ab (Crisp et al., 2004)

Biotin wird überwiegend über den Urin ausgeschieden, wobei die Biotinclearance 0.4 mal der Kreatininclearance entspricht. Die Halbwertseliminationszeit einer 600 µg-Einzeldosis von Biotin aus dem Plasma betrug 110 Minuten (Bitsch et al., 1989). Normale Erwachsene scheiden etwa 24 µg Biotin plus Biotinmetaboliten/Tag aus.

Die Biotinaufnahme im Darm wird durch das in rohem Ei vorkommende, proteaseresistente Eiweiß Avidin gehemmt, das pro Molekül 4 Moleküle Biotin bindet. Längeres Erhitzen von Avidin auf 100°C führt zur Denaturierung und setzt Biotin frei.

Biotin wird im menschlichen Körper abgebaut, wobei die β -Oxidation der Valeratseitenkette Bisnorbiotin und Bisnorbiotinmethylketon entstehen lässt, während die Oxidation des Schwefels im Thiophenring zu Biotin-D,L-Sulfoxid und Biotinsulfon führt, die im Plasma und Urin nachgewiesen werden können, und die keine Vitaminaktivität besitzen. Biotin macht nur etwa 50% der avidinbindenden Substanzen im Plasma und Urin aus (Mock et al., 1993; Zempleni und Mock, 1999). Bei Biotinmessungen mit Hilfe der Avidinbindungsmethode ist deshalb eine vorherige Trennung der Biotinmetaboliten durch HPLC empfehlenswert (Mock, 1997).

Interaktionen: Hohe Liponsäurezufuhr und Alkohol können die intestinale und zelluläre Biotinaufnahme kompetitiv hemmen, zumindest bei Ratten (Said et al. 1990, Zempleni et al. , 1997). Bestimmte antiepileptische Medikamente (Primidon, Carbamazepin) hemmen die intestinale Biotinaufnahme und verdrängen Biotin aus seiner Bindung an die Biotinidase und können zu erhöhtem Biotinbedarf führen (Krause et al., 1984; Mock und Dyken, 1997).

Funktion: Biotin ist beim Menschen ein essentieller Cofaktor von vier Carboxylasen, die die Bindung von Bicarbonat an organische Säuren katalysieren: Actetyl-CoA-Carboxylase, Pyruvatcarboxylase, Propionyl-CoA-Carboxylase und 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase. Diese Carboxylasen spielen in der Fettsäuresynthese, der Bereitstellung von Metaboliten des Zitronensäurezyklus und dem Abbau von Isoleucin, Valin, Methionin, Threonin, von der Cholesterinseitenkette, von ungeradzahligen Fettsäuren bzw. von Leucin eine entscheidende Rolle.

Die Bindung von Biotin an die Epsilon-Aminogruppe von Lysin der Apocarboxylasen wird durch eine ATP-abhängige Holocarboxylasesynthetase bewerkstelligt.

Der proteolytische Abbau von Holocarboxylasen setzt Biocytin frei, das durch die in fast allen Geweben vorhandene Biotinidase gespalten werden kann, wodurch Biotin frei und wieder verfügbar wird. Die Biotinidase hat eine weitere Funktion als Biotintransferase, die Histone (basische DNA-bindende Eiweiße) biotiniliert und debiotiniliert und damit möglicherweise die Chromatinstruktur, die DNA-Reparatur und die Genexpression beeinflusst (Ballard et al., 2002; Hymes und Wolf, 1996). Biotin beeinflusst die Expression von Genen nicht-biotinabhängiger Enzyme, wie sich in Depletions-Repletions-Studien an Tieren gezeigt hat

(Glukokinase, Ornithintranscarbamylase) (Chauhan und Dakshinamurti, 1991; Maeda et al., 1996).

Die Stimulation der Proliferation von immunologisch aktiven zirkulierenden mononukleären Zellen durch Mitogene führt zu Stimulation der Biotinaufnahme in diese Zellen und der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylaseaktivität. Biotinsupplementierung von 750 µg/Tag über 14 Tage bzw. von 2 mg/Tag über 21 Tage führte in den kultivierten und stimulierten mononukleären Blutzellen der gesunden Probanden zu einer vermehrten Expression der Gene für Interleukin-1 β und Interferon- γ und einer verminderten Expression des Gens für Interleukin-4 und beeinflusste die Freisetzung verschiedener Interleukine, d.h. Biotin beeinflusst die Immunantwort (Wiedmann et al., 2003), ohne dass die klinische Bedeutung dieser Effekte bisher bekannt ist.

Bedarf: Der Bedarf an Biotin ist nicht bekannt, es wird angenommen, dass die Biotinzufuhr gesunder Erwachsener ihren Bedarf deckt, ebenso wie die Biotinzufuhr über die Muttermilch den Bedarf gestillter Säuglinge.

Die Schätzwerte der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) für eine angemessene Biotinzufuhr sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 20: Schätzwerte für eine angemessene Biotinzufuhr

Alter	Schätzwert [µg/Tag]
0 - < 4 Monate	5
4 - < 12 Monate	5 - 10
1 - < 7 Jahre	10 - 15
7 - < 10 Jahre	15 - 20
10 - < 13 Jahre	20 - 30
13 - < 15 Jahre	25 - 35
15 - > 65 Jahre	30 - 60
Schwangere	30 - 60
Stillende	30 - 60

15.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen: Biotin kommt in den meisten natürlichen Lebensmitteln in sehr unterschiedlichen Gehalten vor. Besonders reich an Biotin sind Leber, Niere, Eigelb, bestimmte Gemüse wie Sojabohnen, Nüsse, Spinat, Pilze und Linsen (20-100 µg/100 g essbarer Anteil). Mageres Fleisch, Obst, Getreide und Brot enthalten 1-20 µg/100 g. In vielen pflanzlichen Lebensmitteln ist Biotin in wasserextrahierbarer Form vorhanden, während es in tierischen Lebensmitteln und Hefe fest in Komplexen gebunden ist. Verlässliche Daten über die Bioverfügbarkeit von Biotin aus verschiedenen Lebensmitteln existieren nicht.

In Frauenmilch variiert der Biotingehalt innerhalb einer 24-Stunden-Periode. Er nimmt von Kolostrum zu reifer Milch um das Fünf- bis Dreißigfache zu (Mock et al., 1992a; Salmenperä et al., 1985) und ist dann zwanzig- bis fünfzigfach höher als die Plasmakonzentration der Frauen (Mock et al., 1992b). 30 bis 40 Tage postpartum betrug der Biotingehalt im Mittel 7 µg/L, d.h. ein vollgestillter Säugling würde mit 800 ml Muttermilch etwa 6 µg Biotin erhalten (Mock et al., 1997a).

Nahrungsergänzungsmittel (n=110), die direkt (42%) oder indirekt (58%) zum Gebrauch durch Kinder angeboten werden, enthalten in 23% Biotin in Mengen bis zum Doppelten (300 µg) des Referenzwertes der Nährwert-Kennzeichnungsverordnung. Im Median enthielten

diese Produkte 90 µg pro Tagesverzehrmenge (Kersting und Alexy, 2000). Der Beitrag von Nahrungsergänzungsmitteln zur Biotinzufuhr der 4030 Erwachsenen des Ernährungssurveys 1998, die zu 9% Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, war gering (Mensink et al., 1999).

Über das Ausmaß der **Anreicherung von Lebensmitteln** mit Biotin liegen für Deutschland keine verlässlichen Daten vor.

Arzneimittel enthalten bis zu 25 mg Biotin pro Einzeldosis zur Prophylaxe und Therapie von Biotinmangelzuständen. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass zur Prophylaxe 200 µg Biotin ausreichend sind.

Versorgungszustand:

Zufuhr. Im Ernährungssurvey 1998 wurde die **Biotinzufuhr** durch die Nahrung der 4030 Teilnehmer im Alter von 18 bis 79 Jahren, die keine Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, im Durchschnitt als 52,9 µg/Tag (95% Konfidenzintervall 52,2-53,7) bei Männern und 42,5 µg/Tag (95% Konfidenzintervall 42-43,1) bei Frauen ermittelt. Die Biotinzufuhr derjenigen Personen (9,4% der Männer, 9,5% der Frauen), die regelmäßig mehr als einmal pro Woche Multivitaminpräparate einnahmen, lag im Durchschnitt um etwa 3 µg/Tag höher (Mensink et al., 1999). Aus der Einkommens- und Verbraucherstichprobe 1993 wurde für 38.924 Teilnehmer zwischen 4 und mehr als 65 Jahren eine durchschnittliche Biotinzufuhr von 45,1 und 40,3 µg/Tag für männliche bzw. weibliche Teilnehmer errechnet. Bis zum Alter von 15 Jahren lag die durchschnittliche Biotinzufuhr der Probanden oberhalb von 100% der Referenzwerte nach DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000). In den höheren Altersgruppen variierte sie zwischen 65 und 170% des Referenzbereiches von 30-60 µg Biotin/Tag (DGE, 2000).

Biomarker. Zur Beurteilung des **Versorgungszustandes** mit Biotin sind Serumspiegelbestimmungen nicht gut geeignet. Die Biotinkonzentrationen im Serum von gesunden Erwachsenen betragen $60 \pm 14,9$ ng/L (Bereich 34-89 ng/L). Daneben wurden Biotin- und Biotinsulfid (46 ± 33 ng/L; Bereich 5-145) und Biotinsulfid ($3,7 \pm 8$ ng/L; Bereich 0-31) als avidinbindende Substanzen nachgewiesen (Mock et al., 1997b). Die Biotinausscheidung im Urin betrug zwischen 4,4 und 19,3 µg/Tag plus noch einmal dieselbe Menge an Biotinmetaboliten.

Nur 5 von 10 gesunden Erwachsenen, bei denen durch den 20-tägigen Verzehr von Eiklar, das genug Avidin enthielt, um mehr als das Siebenfache der normalen Biotinzufuhr zu binden, ein Biotinmangelzustand erzeugt wurde, zeigten nach dieser Periode Biotinspiegel im Serum unterhalb des Normalbereichs. Die Biotin- und Biotinausscheidung im Urin nahm dagegen vom 3. Tag der Versuchsperiode an signifikant ab und lag bei 8 von 10 Versuchspersonen nach 14 Tagen unterhalb der unteren Normalgrenze. Der empfindlichste Parameter war eine signifikante Zunahme der 3-Hydroxyisovaleratausscheidung ab dem 3. Tag, die am 10. Tag bei allen Personen oberhalb des Normalbereiches lag. Die Zunahme der 3-Hydroxyisovaleriansäureausscheidung ist eine Folge der verminderten Aktivität der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (Mock et al., 1997b). Klinische Zeichen eines Biotinmangels traten nicht auf. Der Effekt der Biotindepletion durch Eiklarverzehr auf die 3-Hydroxyisovaleriansäureausscheidung lässt sich durch eine Leucinbelastung noch verstärken. Eine normale Ernährung mit oder ohne Biotinsupplement (80 µg/Tag) führte innerhalb einer Woche zur einer Normalisierung der Ausscheidung (Mock et al., 2002a). Auch die Bestimmung der Aktivität der Propionyl-CoA-Carboxylaseaktivität in Blutlymphozyten und des Gehaltes an ungeradzahigen Fettsäuren in Plasma- oder Erythrozytenlipiden eignet sich als Parameter der Biotinversorgung (Mock et al., 2002b).

15.3 Risikoabschätzung

15.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Ratten, denen Biotin in einzelnen oder wiederholten Dosen von insgesamt 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert worden war, zeigen Störungen des Oestrus, Resorption von Feten und Plazentae mit Verringerung des Uterusgewichts bei erniedrigtem Glykogen- und Eiweißgehalt. Dieses konnte in anderen Studien an Ratten und Mäusen nicht bestätigt werden. Weder der SCF noch das FNB schätzten diese Studien als geeignet zur Ableitung eines UL für den Menschen ein (IOM, 1998; SCF, 2001). Für den Menschen sind keine Symptome einer Biotinüberdosierung beschrieben.

15.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Ernährungsbedingter Biotinmangel ist selten. Er wurde in einzelnen Fällen in Zusammenhang mit parenteraler Ernährung, mit chronischem Verzehr von rohen Eiern und mit biotinfreien Diäten beschrieben.

Die Symptome, deren Entwicklung Monate bis Jahre braucht, sind Haarverlust und seborrhoische Dermatitis mit Neigung zu mykotischer Infektion und periorifizierter Lokalisierung. Erwachsene können Zeichen der Beeinträchtigung des Nervensystems wie Depression, Lethargie, Muskelschmerzen, Hyper- und Parästhesien aufweisen. Im Säuglingsalter entwickeln sich die Symptome rascher und können mit Krampfanfällen, Muskelhypotonie und Entwicklungsverzögerung einhergehen.

Ein subklinischer Biotinmangel, gekennzeichnet durch erniedrigte Biotin- und erhöhte 3-Hydroxyisovaleriansäureausscheidung wird bei Patienten unter antikonvulsiver Behandlung (Mock und Dyken, 1997), unter chronischer Hämodialyse (Yatzidis et al., 1984), bei Alkoholikern und bei chronischen gastrointestinalen Erkrankungen beobachtet.

Während normaler Schwangerschaften nimmt bei 50% der Frauen die Biotinausscheidung im Urin signifikant ab und die 3-Hydroxyisovaleriansäureausscheidung zu, obwohl in der Frühschwangerschaft die Serumspiegel an Biotin höher sind als bei nicht-schwangeren Kontrollen (Mock et al., 1997c). Supplementierung mit 300 µg Biotin/Tag reduziert die 3-Hydroxyisovaleriansäureausscheidung (Mock et al., 2002c).

Subklinischer Biotinmangel hat sich bei verschiedenen Tieren als teratogen (Gaumenspalte, Mikrogathie, Mikroglossie und Hypoplasie der Extremitäten) erwiesen (Hühner, Truthähne, Ratten, Mäuse) (Zempleni und Mock, 2000b; Mock et al., 2003).

Genetische Defekte der Biotinidase und der Holocarboxylasesynthetase führen zum Multiplen Carboxylasemangel, der mit einem typischen Muster von organischen Säuren im Urin und Serum einhergeht und ein weites Spektrum klinischer Symptome aufweist (ähnlich denen des ernährungsbedingten manifesten Biotinmangels) und der unbehandelt in der Neugeborenenzeit tödlich sein kann (Burri et al., 1981; Wolf et al., 1983). Kürzlich wurde ein dritter genetischer Defekt beschrieben mit verminderter Biotinaufnahme in Zellen, der ebenfalls zu Multiplen Carboxylasemangel mit Biotinabhängigkeit führt (Mardach et al., 2000).

Abgesehen von Patienten, die auf Grund besonderer Umstände zu wenig Biotin erhalten, ist die deutsche Bevölkerung ausreichend mit Biotin versorgt. Eine Risikogruppe stellen möglicherweise Schwangere dar (Versorgungskategorie 2).

15.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Chronische Biotinzufuhren zu therapeutischen Zwecken, die mehr als das 200-fache des Referenzwertes betragen, haben nicht zu erkennbaren negativen Effekten geführt.

Die für Deutschland ermittelte Biotinzufuhr mit der Nahrung und Nahrungsergänzungsmitteln liegt weit unterhalb dieser therapeutischen Dosierungen.

15.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Systematische Studien über die Verträglichkeit von Biotin am Menschen fehlen. Es gibt viele Einzelbeobachtungen von Patienten mit ernährungsbedingtem und durch Stoffwechselerkrankungen verursachtem Biotinmangel, die Biotin in hohen Dosen erhielten: 10 mg/Tag oral über sieben Wochen bei einem einjährigen Kind (Mock et al., 1985), über 2 Wochen bei fünf Säuglingen und Kleinkindern (Velázquez et al., 1995), während der 2. Hälfte der Schwangerschaft mit einem Kind mit Multiplem Carboxylasemangel (Packman et al., 1982; Roth et al., 1982), zwischen 10 und 100 mg/Tag über viele Jahre bei Patienten mit Biotinidase- und Holocarboxylasesynthetase-Mangel (Zempleni, 2001). In keinem Fall wurde ein unerwünschter Effekt beobachtet, der sich mit der Biotineinnahme in Zusammenhang bringen ließe. Ein LOAEL und auch ein NOAEL konnte nicht identifiziert und ein UL nicht abgeleitet werden.

Die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM, 2003) hat auf der Basis einer Studie an 20 Diabetikern, die teilweise über vier Jahre 9 mg Biotin/Tag einnahmen, ohne dass unerwünschte Wirkungen eintraten, unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 einen Guidance-Wert von 0,97 mg Biotin/Tag aus allen Quellen abgeleitet, der wahrscheinlich ohne Nebeneffekte vertragen wird.

15.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln

Da ein Tolerable Upper Intake Level der täglichen Gesamtaufuhr von Biotin nicht definiert werden kann, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer Höchstmenge von Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln nicht anwenden. Bisher ist vom BgVV/BfR empfohlen worden, die Höchstmenge vom Dreifachen des Schätzwertes für eine angemessene Zufuhr der DGE in der Tagesdosis eines Nahrungsergänzungsmittels nicht zu überschreiten. Unter Zugrundelegen der Schätzwerte von 1991 ergab sich daraus eine Höchstmenge von 300 µg. Legt man die neueren Referenzwerte (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) zugrunde, würde die so ermittelte Höchstmenge 180 µg Biotin betragen.

15.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Die bisherige Höchstmenge von 300 µg Biotin in der Tagesdosis eines Nahrungsergänzungsmittels, die das BgVV 1998 empfohlen hat, ist nach unserer Kenntnis von deutschen Herstellern eingehalten worden.

Vorteile: Negative Erfahrungen liegen nicht vor. Änderungen in der Beurteilung sind nicht erforderlich.

Nachteile: Nach Veröffentlichung der neuen Nährstoffreferenzwerte (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) mit einem Referenzwert von 30-60 µg/Tag für Erwachsene ist die Basis für die Festlegung der Höchstmenge auf 300 µg entfallen.

Eine Höchstmenge von 300 µg liegt oberhalb der für Arzneimittel empfohlenen prophylaktischen Tagesdosis von 200 µg.

b) Höchstmenge, die dem neuen Referenzwert entspricht

Der Referenzwert für Biotin ist der Bereich von 30-60 µg. Angesichts der durchschnittlichen Biotinzufuhr über die Ernährung in Höhe des Referenzwertes in der deutschen Bevölkerung erscheint eine Ergänzung der Nahrung, deren Höhe den Referenzwert übersteigt, nicht erforderlich.

Vorteile: Eine Nahrungsergänzung in Höhe des oberen Referenzwertes (60 µg) ist ausreichend, den Bedarf zu decken, selbst wenn die Ernährung biotinarm sein sollte.

Gesundheitliche Nachteile sind nicht erkennbar.

Nachteile: Die Reduzierung der bisherigen Höchstmenge auf ein Fünftel kann nicht mit gesundheitlichen Bedenken gerechtfertigt werden.

c) Keine Höchstmengenfestlegung

Da selbst eine Zufuhr vom 200-fachen des Referenzwertes nach Literaturberichten ohne unerwünschte Wirkungen toleriert wurde, könnte auf die Festlegung einer Höchstmenge verzichtet werden.

Vorteile: Gesundheitliche Vorteile sind nicht ersichtlich. Die Rechtfertigung einer Höchstmenge entfällt.

Nachteile: Aufgrund von fehlenden Daten über die Langzeitverträglichkeit von Biotinmengen im Milligrammbereich kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass unerwünschte Effekte (z.B. in der Regulation des Immunsystems) auftreten könnten.

Nahrungsergänzungsmittel könnten sich in Bezug auf die Biotinmenge mit den Arzneimitteln überschneiden.

In Bezug auf die Verwendung von Biotin in Multivitaminprodukten erscheint ein Ungleichgewicht der Dosierung verschiedener Vitamine unphysiologisch.

d) Höchstmenge, die der obersten verträglichen Biotindosis entspricht

Vorteile: Gesundheitliche Vorteile sind nicht ersichtlich.

Nachteile: Ein NOAEL konnte nicht zweifelsfrei identifiziert werden, der die Grundlage für diese Höchstmenge bilden könnte.

15.4.2 Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln

Da ein Tolerable Upper Intake Level für die tägliche Gesamtaufnahme an Biotin nicht definiert werden kann, lässt sich die vorgeschlagene Formel zur Ableitung einer definierten Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln nicht anwenden.

15.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bisherigen Praxis

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV hat sich 1998 dafür ausgesprochen, dass bei werbender Hervorhebung eines hohen Vitamingehaltes eines Lebensmittels mindestens die empfohlene Tageszufuhr des Vi-

tamins in der Tagesverzehrmenge des Lebensmittels enthalten sein sollte, keinesfalls jedoch mehr als das Dreifache. Es liegen keine Daten darüber vor, in welchem Ausmaß Hersteller dieser Empfehlung gefolgt sind.

Vorteile: Gesundheitlich unerwünschte Effekte der bisherigen Anreicherungspraxis sind nicht bekannt geworden.

Nachteile: Es fehlt eine ernährungsphysiologisch nachvollziehbare Begründung für diese Regelung.

b) Höchstmenge, die dem neuen Referenzwert entspricht

Angereicherte Lebensmittel sind in der Regel nicht die einzige Nahrungsquelle. Für bilanzierte Diäten gelten besondere Bestimmungen.

Vorteile: Eine Höchstmenge in Höhe des Referenzwertes pro Portion eines angereicherten Lebensmittels ist geeignet den Tagesbedarf an Biotin zu decken. In der Regel wird damit eine über dem Referenzwert für Biotin liegende Biotingesamttagesszufuhr erreicht werden.

Nachteile: Gesundheitliche Nachteile sind nicht zu erwarten.

c) Keine Höchstmengenfestlegung

Vorteile: Gesundheitliche Vorteile sind nicht erkennbar.

Nachteile: Je nach Höhe des Biotinzusatzes können gesundheitlich unerwünschte Effekte nicht mehr ausgeschlossen werden.

Das gesundheitliche Risiko der Verwendung von Biotin in Nahrungsergänzungsmitteln und des Zusatzes von Biotin zu angereicherten Lebensmitteln wird vom BfR als gering eingeschätzt. Auf Grund der Datenlage ist ein Risiko jedoch nicht mit Sicherheit auszuschließen. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes sollten nach Ansicht des BfR konsequenterweise die Option a) für Nahrungsergänzungsmittel (Höchstmenge 180 µg) und die Option b) für angereicherte Lebensmittel (60 µg/Tagesverzehrmenge) gewählt werden.

15.5 Wissenslücken

- Ermittlung des Biotinbedarfs durch Korrelation der Zufuhr mit Veränderungen von Biomarkern des Biotinversorgungsstatus.
- Abklärung der Bedeutung der Auswirkungen hoher Biotinzufuhren auf das Immunsystem.

15.6 Literatur

Ballard TD, Wolff J, Griffin JB, Stanley JS, van Calcar S, Zemleni J (2002) Biotinidase catalyzes debiotinylation of histones. *Eur. J. Nutr.* 41: 78-84.

Bitsch R, Salz I, Hötzel D (1989) Studies on bioavailability of oral biotin doses for humans. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 59: 65-71.

Burri BJ, Sweetman L, Nyhan WL (1981) Mutant holocarboxylase synthetase. Evidence for the enzyme defect in early infantile biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* 68: 1491-1495.

- Chauhan J, Dakshinamurti K (1991) Transcriptional regulation of the glucokinase gene by biotin in starved rats. *J. Biol. Chem.* 266: 10035-10038.
- Crisp SERH, Griffin JB, White BR, Toombs CF, Camporeale G, Said HM, Zemleni J (2004) Biotin supply affects rates of cell proliferation, biotinylation of carboxylases and histones, and expression of the gene encoding the sodium-dependent multivitamin transporter in JAr choriocarcinoma cells. *Eur. J. Nutr.* 43: 23-31.
- DGE (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. 5. Überarbeitung. Umschau Verlag, Frankfurt.
- DGE (Hrsg.) (2000) Ernährungsbericht 2000. Frankfurt/Main.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- EVM (2003) Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
- Hymes J, Wolf B (1996) Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin. Chim. Acta* 255: 1-11.
- IOM (1998) Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC.
- Kersting M, Alexy U (2000) Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: products, nutrients, dosages. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 125-128.
- Krause K-H, Kochen W, Berlit P, Bonjour J-P (1984) Excretion of organic acids associated with biotin deficiency in chronic anticonvulsant therapy. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 54: 217-222.
- Maeda Y, Kawata S, Inui Y, Fukuda K, Igura T, Matsuzawa Y (1996) Biotin deficiency decreases ornithine transcarbamylase activity and mRNA in rat liver. *J. Nutr.* 126: 61-66.
- Mardach R, Zemleni J, Wolf B, Cannon MJ, Jennings ML, Cress S, Boylan J, Roth S, Cederbaum S, Mock DM (2002) Biotin dependency due to a defect in biotin transport. *J. Clin. Invest.* 109: 1617-1623.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Mock DM (1997) Determination of biotin in biological fluids. *Methods Enzymol.* 279: 265-275.
- Mock DM, Baswell DL, Baker H, Holman RT, Sweetman L (1985) Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: diagnosis, metabolic repercussions, and treatment. *J. Pediatr.* 106: 762-769.
- Mock DM, Dyken ME (1997) Biotin catabolism is accelerated in adults receiving long-term therapy with anticonvulsants. *Neurology* 49: 1444-1447.
- Mock DM, Henrich CL, Carnell N, Mock NI (2002a) Indicators of marginal biotin deficiency and repletion in humans: validation of 3-hydroxyisovaleric acid excretion and a leucine challenge. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1061-1068.
- Mock DM, Henrich CL, Carnell N, Mock NI, Swift L (2002b) Lymphocyte propionyl-CoA carboxylase and accumulation of odd-chain fatty acid in plasma and erythrocytes are useful indicators of marginal biotin deficiency. *J. Nutr. Biochem.* 13: 462-470.
- Mock DM, Lankford GL, Cazin J Jr (1993) Biotin and biotin analogs in human urine: biotin accounts for only half of the total. *J. Nutr.* 123: 1844-1851.

- Mock DM, Malik MI (1992) Distribution of biotin in human plasma: most of the biotin is not bound to protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 427-432.
- Mock DM, Mock NI, Dankle JA (1992a) Secretory patterns of biotin in human milk. *J. Nutr.* 122: 546-552.
- Mock DM, Mock NI, Langbehn SE (1992b) Biotin in human milk: methods, location, and chemical form. *J. Nutr.* 122: 535-545.
- Mock DM, Mock NI, Stewart CW, LaBorde JB, Hansen DK (2003) Marginal biotin deficiency is teratogenic in ICR mice. *J Nutr* 133: 2519-2525.
- Mock DM, Mock NI, Stratton SL (1997a) Concentrations of biotin metabolites in human milk. *J. Pediatr.* 131: 456-458.
- Mock DM, Quirk JG, Mock NI (2002c) Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 295-299.
- Mock DM, Stadler DD, Stratton SL, Mock NI (1997c) Biotin status assessed longitudinally in pregnant women. *J. Nutr.* 127: 710-716.
- Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, Bishop WP, Mock DM (1997b) Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased biotin status in experimental biotin deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 951-958.
- Packman S, Cowan MJ, Golbus MS, Caswell NM, Sweetman L, Burri BJ, Nyhan WL, Baker H (1982) Prenatal treatment of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Lancet* i: 1435-1438.
- Roth KS, Yang W, Allan L, Saunders M, Gravel RA, Dakshinamurti K (1982) Prenatal administration of biotin in biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Pediatr. Res.* 16: 126-129.
- Said HM, Bagherzadeh A, Mock D (1990) Chronic ethanol feeding and acute ethanol exposure in vitro: effect on intestinal transport of biotin. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 1083-1086.
- Said HM, Ortiz A, McCloud E, Dyer D, Moyer MP, Rubin S (1998) Biotin uptake by human colonic epithelial NCM460 cells: a carrier-mediated process shared with pantothenic acid. *Am. J. Physiol.* 275: C1365-C1371.
- Salmenperä L, Perheentupa J, Pispä JP, Siimes MA (1985) Biotin concentrations in maternal plasma and milk during prolonged lactation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 55: 281-285.
- 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.
- Velázquez A, Terán M, Báez A, Guitérrez J, Rodríguez R (1995) Biotin supplementation affects lymphocyte carboxylases and plasma biotin in severe protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 385-391.
- Wiedmann S, Eudy JD, Zemleni J (2003) Biotin supplementation increases expression of genes encoding interferon-gamma, interleukin-1beta, and 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase, and decreases expression of the gene encoding interleukin-4 in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Nutr.* 133: 716-719.
- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL (1983) Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin. Chim. Acta* 131: 273-281.
- Yatzidis H, Koutisicos D, Agroyannis B, Papastephanidis C (1984) Biotin in the management of uremic neurologic disorders. *Nephron* 36: 183-186.

Zempleni J (2001) Biotin. In: Present Knowledge in Nutrition. Eighth Edition. BA Bowman, RM Russel (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 241-252.

Zempleni J, Mock DM (1999) Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 504-508.

Zempleni J, Mock DM (2000a) Utilization of biotin in proliferating human lymphocytes. *J. Nutr.* 130: 335S-337S.

Zempleni J, Mock DM (2000b) Marginal biotin deficiency is teratogenic. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 223: 14-21.

Zempleni J, Trusty TA, Mock DM (1997) Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *J. Nutr.* 127: 1776-1781.

16 Risikobewertung von Vitamin B₁₂

16.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Vitamin B₁₂ weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird (Versorgungskategorie 4). Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin B₁₂ durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen. Nach Einschätzung des BfR besteht bei der Verwendung von Vitamin B₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Lebensmittelanreicherung ein geringes gesundheitliches Risiko für den Verbraucher (entsprechend Tabelle 2).

Bisher sind keine unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben worden, die auf eine überhöhte Zufuhr von Vitamin B₁₂ aus Lebensmitteln oder Supplementen zurückgeführt werden konnten, so dass kein Tolerable Upper Intake Level (UL) abgeleitet werden konnte. Somit scheidet eine überwiegend auf toxikologischen Erwägungsgründen basierende Ableitung sicherer Höchstgrenzen aus und die vorgeschlagene Formel ist nicht anwendbar.

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes und der noch bestehenden Wissenslücken empfiehlt das BfR, dass die zulässige Höchstmenge 3 bis maximal 9 µg Vitamin B₁₂ pro Tag in Nahrungsergänzungsmitteln nicht überschreiten sollte. Eine Limitierung der zugesetzten Vitaminmenge ist aufgrund der bereits physiologischerweise begrenzten Absorptionskapazität gerechtfertigt. Auch bringt eine wesentliche Erhöhung der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen.

Um einer Kumulierung hoher Vitamindosen aus verschiedenen Produkten vorzubeugen, sollte bei angereicherten Lebensmitteln ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge die einfache Menge der empfohlenen Tageszufuhr (3 µg) nicht überschreiten. Darüber hinaus erscheint es aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll, den Vitaminzusatz auf bestimmte Lebensmittelgruppen zu beschränken.

Zufuhrempfehlung	3 µg/Tag	
Zufuhr [µg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	6,23	4,37
P 2,5	2,64	1,66
P 97,5	19,3	17,1
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert (SCF) Datenbasis nicht ausreichend in üblichen Dosen kein Risiko bekannt	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	3-9 µg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	3 µg/Tagesverzehrmenge ggf. Beschränkung des Zusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen	

16.2 Nährstoffbeschreibung

16.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Vitamin B₁₂ oder Cobalamine ist ein Sammelbegriff für eine Reihe unterschiedlich substituierter Corrinolide mit biologischer Wirkung beim Menschen. Das Grundgerüst bildet das flache Corrin-Ring-System, eine porphyrinähnliche Verbindung, die aus vier reduzierten Pyrrol-

Ringen mit einem zentralen Kobaltatom besteht. Je nach Substitution am sechsten Liganden des Kobaltatoms sind verschiedene Derivate möglich, wie Aquo-, Nitro-, Methyl-, Adenosyl-, Hydroxo- oder Cyanocobalamin (Bässler et al., 2002; Forth et al., 1987; Harper et al., 1987). Therapeutisch sowie zum Zwecke der Anreicherung oder in Nahrungsergänzungsmitteln spielen nur *Cyanocobalamin* (CAS-Nr. 68-19-9, MG 1355,40; stabilste Form des Cobalamins (Harper et al., 1987)) und *Hydroxocobalamin* (CAS-Nr. 13422-51-0; MG 1346,40) eine Rolle.

Lebensmittelrechtlich wird Vitamin B₁₂ in Deutschland nicht zu den Zusatzstoffen gezählt. In der DiätVO sind in Anlage 9 Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin als zulässige Vitamin-Verbindungen genannt (vgl. auch Richtlinien der Kommission 2000/15/EG (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) und 2002/46/EG (vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel).

16.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Der Mensch kann Vitamin B₁₂ nicht de novo synthetisieren und ist deshalb auf die Aufnahme von Vitamin B₁₂ mit der Nahrung angewiesen (Bässler et al., 2002). Zur Synthese sind nur bestimmte Mikroorganismen fähig. Das durch die Bakterienflora des unteren Teils des Verdauungstraktes gebildete Vitamin B₁₂ kann der Mensch nur unzureichend ausnutzen (Bässler et al., 2002; Forth et al., 1987).

Für den Transport und die Speicherung sind spezifische Vitamin-B₁₂-bindende Proteine erforderlich. Das mit der Nahrung aufgenommene eiweißgebundene Vitamin B₁₂ wird zunächst mit Hilfe von Magensäure und proteolytischer Enzyme freigesetzt und anschließend an sog. R-Proteine oder Haptocorrine gebunden. Nach Spaltung der Haptocorrin-Cobalamin-Verbindung durch Pankreastrypsin erfolgt die Bindung an den Intrinsic-Faktor, der von den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildet wird. Dieser Komplex aus Cobalamin und Intrinsic-Faktor wird von Rezeptoren in der Bürstensaummembran der Enterozyten im Ileum gebunden und endozytotisch in die Zelle aufgenommen. Im Inneren der Mucosazelle des Ileums wird Cobalamin vom Intrinsic-Faktor abgespalten und an das Transportprotein Transcobalamin II gebunden; dieser Komplex verlässt die Zelle durch einen exozytotischen Vorgang. In der Leber kommt ein weiteres cobalaminbindendes Protein ("Transcobalamin I") vor, das die Cobalaminspeicherung in größeren Mengen erlaubt. Der Durchtritt durch die Mucosazelle des Ileums verläuft langsam, so dass maximale Blutkonzentrationen erst etwa 8 Stunden nach oraler Gabe erreicht werden (Bässler et al., 2002; Forth et al., 1987; Harper et al., 1987).

Die Absorption erfolgt dosisabhängig. Bei steigender Zufuhr sinkt die Ausnutzungsrate von Vitamin B₁₂ durch Überschreiten der Bindungskapazität (Bässler et al., 2002; Beck, 2001). Adams et al. (1971) berichteten dosisabhängig über folgende Absorptionsraten: 50% bei einer Einzeldosis von 1 µg, 20% bei 5 µg sowie einer Rate von nur etwa 5% bei einer Menge von 25 µg. Eine Reihe von Studien gibt Hinweise dafür, dass die normale Absorptionskapazität des Systems bei etwa 1,5-2,0 µg/Mahlzeit liegt (Scott, 1997). Dieser aktive Aufnahme-mechanismus ist für die Absorption physiologischer Mengen von Cobalamin von besonderer Bedeutung. Bei gesunden Personen wird auch nach Gabe von >10 µg Vitamin B₁₂ lediglich eine Menge von maximal 1,5-2,0 µg aktiv resorbiert, unabhängig davon, in welchem Ausmaß die Dosis gesteigert wird (Loew et al., 1999; Schümann et al., 1997). Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Vitamin B₁₂ bei gesunden Personen beträgt etwa 50% aus natürlichen Lebensmitteln; die Absorptionsrate von "freiem, kristallinen" Cobalamin wird höher geschätzt und bei oraler Gabe von 0,5-2 µg mit 60-80% angegeben (Baik und Russel, 1999; Beck, 2001).

Unabhängig vom aktiven Intrinsic-Faktor-abhängigen Prozess kann Vitamin B₁₂ auch durch passive Diffusion im Dünndarm aufgenommen werden. Dieser Mechanismus ist wichtig für die Absorption pharmakologischer Dosen des Vitamins B₁₂, jedoch wenig effektiv, da nur etwa 1% der applizierten Dosis resorbiert werden (Bässler et al., 2002; Forth et al., 1987; Schümann et al., 1997). Täglich werden etwa 3-8 µg Cobalamin mit der Galle ausgeschieden, wovon beim Gesunden etwa 75% über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert werden. Jedoch kann die Reabsorptionsrate bei niedriger Zufuhr, abnehmender biliärer Ausscheidung oder abnehmender Vitaminreserve auf bis zu 100% gesteigert werden (Crews et al., 2001). Im Durchschnitt betragen die Cobalaminverluste über den Stuhl 0,4 µg/Tag.

Vitamin B₁₂ wird überwiegend in der Leber, aber auch in anderen Körperorganen und -geweben wie Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur gespeichert. Der Gesamtkörperbestand liegt etwa zwischen 2-5 mg und gewährleistet einen Speichervorrat für ca. 3-5 Jahre. Aufgrund des effizienten enterohepatischen Kreislaufs, einer geringen Turn-over-Rate sowie der hohen Speichervorräte ist bei Vitamin-B₁₂-freier Ernährung mit einer defizienten Versorgungslage frühestens nach etwa 5 Jahren zu rechnen (Bässler et al., 2002).

Es gibt Hinweise dafür, dass hohe Mengen Vitamin C dosisabhängig die Absorption von Vitamin B₁₂ beeinträchtigen könnten (Herbert und Jacob, 1974). Nach Auffassung des amerikanischen Food and Nutrition Board's (FNB, 1998) handelt es sich hierbei jedoch um keine echte Interaktion, sondern lediglich um einen Artefakt. Auch die in Tierversuchen beschriebenen Interaktionen zwischen löslichen Ballaststoffen und Vitamin B₁₂ sind bisher nicht zweifelsfrei bestätigt worden (FNB, 1998; NN, 1991). Bestimmte *Medikamente* können die Absorption von Vitamin B₁₂ vermindern. Unter dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol wurde eine dosisabhängige Abnahme der Cyanocobalamin-Absorption festgestellt (Marcuard et al., 1994; Schenk et al., 1999). Auch unter langjähriger Therapie mit Metformin (Galligan, 2002) wurde eine Beeinflussung des Vitamin-B₁₂-Haushaltes beschrieben.

Funktionen: Vitamin B₁₂ ist in Form der Coenzyme 5-Desoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin an verschiedenen Stoffwechselreaktionen beteiligt. 5-Desoxyadenosylcobalamin katalysiert die Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA beim Abbau von ungradzahligen Fettsäuren und verzweigt-kettigen Aminosäuren. Methylcobalamin ist als Methylgruppenüberträger bei der Synthese von Methionin aus Homocystein beteiligt. Diese Reaktion ist an die Präsenz von Folsäure geknüpft. Cobalamin ist auch bei der Synthese von Purin- und Pyrimidin-Basen, Nukleinsäuren und Proteinen beteiligt (Bässler et al., 2002; Forth et al., 1987).

Bedarf: Unter der Voraussetzung der völligen Bioverfügbarkeit ist eine Menge von weniger als 1 µg/Tag geeignet, den Minimalbedarf des Menschen zu decken. Die DGE empfiehlt Kindern ab dem 13. Lebensjahr sowie Jugendlichen und Erwachsenen eine regelmäßige tägliche Aufnahme von **3 µg** Vitamin B₁₂ mit der Nahrung (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). In der folgenden Tabelle 21 sind die DGE-Empfehlungen 2000 (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) und die Bevölkerungsreferenzwerte (PRI) des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF, 1992) zusammengestellt:

Tabelle 21: Zufuhrempfehlungen und Bevölkerungsreferenzwerte für Vitamin B₁₂

Alter (Jahre)	Population Reference Intakes (PRI; µg/Tag) (SCF, 1992)	DGE- Empfehlung für die Vitamin-B ₁₂ -Zufuhr (µg/Tag) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	0,7	1,0
4 bis unter 7 Jahre	0,9	1,5
7 bis unter 10 Jahre	1,0	1,8
10 bis unter 13 Jahre	1,3	2,0
13 bis unter 15 Jahre	1,4	3,0
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis über 65 Jahre	1,4	3,0
Schwangere		
	1,6	3,5
Stillende		
	1,9	4,0

16.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen: Eine rein vegane Kost ist nahezu frei von Vitamin B₁₂. Vitamin B₁₂ kommt in nennenswerten Mengen nur in Lebensmitteln tierischen Ursprungs vor. Zu den wichtigsten Lieferanten gehören Leber, rotes Muskelfleisch, Fisch, Eier und Milchprodukte. Typischerweise liegt Vitamin B₁₂ in diesen Produkten in einer Eiweißbindung hauptsächlich in Form von Methyl-, Adenosyl- und Hydroxo-Cobalamin vor (Bässler et al., 2002; Farquharson und Adams, 1976; Harper et al., 1987).

In der Monographie des Arzneimittelinstitutes des BGA aus dem Jahre 1989 werden prophylaktische Tagesdosen im Bereich von **1-10 µg** zur Substitution bei Fehl- und Mangelernährung oder zur Sicherung der Bedarfsdeckung als ausreichend bezeichnet (BGA, 1989). Darüber hinaus befinden sich Arzneimittel mit Cyanocobalamin in Mengen von 1-300 µg/Tag zur oralen Anwendung auf dem Markt (BPI, 2003).

Versorgungszustand:

Zufuhr: Gemäß der Neuauswertung der *Nationalen Verzehrsstudie (NVS)* (DGE, 1996) beträgt die durchschnittliche tägliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr in der Bundesrepublik bei Männern 6,6 µg und 5,3 µg bei Frauen. Bei allen Altersgruppen lag die durchschnittliche Zufuhr deutlich über den Referenzwerten und schwankte zwischen 156-254% der DGE-Empfehlungen. Die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 97,5-Perzentile, wurden bei den 51-64-jährigen Männern mit 21,4 µg ermittelt (VERA-Schriftenreihe, 1995). Auch der in Ergänzung zum *Bundes-Gesundheitssurvey* 1998 (Mensink et al., 1999) durchgeführte Ernährungssurvey wies auf eine gute Versorgung mit Vitamin B₁₂ hin. Im Vergleich zu den DGE-Empfehlungen wurde für Vitamin B₁₂ ein Median von etwa 245% für Männer und von 155% für Frauen ermittelt. Die 25. und 75. Perzentilen betragen etwa 175% und 320% für Männer, für Frauen 120 und 210%. Bei der 1996-1998 in Heidelberg und Potsdam durchgeführten *EPIC-Studie* ("European Investigation into Cancer and Nutrition" (Schulze et al., 2001)) betrug die durchschnittliche Vitamin-B₁₂-Zufuhr der Männer 7-8 µg/Tag und die der Frauen ca. 4 µg/Tag. Die 90. Perzentile lag für Männer bzw. Frauen bei 13 bzw. 9 µg/Tag.

Über den Anteil und die Höhe der Vitamin-B₁₂-Zufuhr aus angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine zuverlässigen Informationen vor.

Vitamin-B₁₂-Plasmaspiegel: In der VERA-Studie wurden in einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen die Plasma-Vitamin-B₁₂-Konzentrationen radioimmunologisch erfasst (VERA-Schriftenreihe, 1992). Dabei wurde ein Referenzwert von 136 pmol/L zur Beurteilung

der Vitamin-B₁₂-Versorgung herangezogen. In der Gesamtstichprobe wurde ein Mittelwert von 302 pmol/L und ein Median von 275 pmol/L erhoben. Nur bei 4,3% der Gesamtstichprobe lagen die Plasmakonzentrationen unterhalb des Referenzwertes. Im Vergleich wurde bei der Altersgruppe der über 65-jährigen Männer eine höhere Prävalenz niedriger Vitaminsmesswerte festgestellt. Allerdings schließt ein normaler Vitamin-B₁₂-Plasmaspiegel entleerte Gewebespeicher nicht aus.

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Vitamin B₁₂ weisen darauf hin, dass im Durchschnitt deutlich mehr aufgenommen wird als zur Bedarfsdeckung für erforderlich gehalten wird (Versorgungskategorie 4). Die zur Abschätzung der Versorgung mit Vitamin B₁₂ durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen

16.3 Risikocharakterisierung

16.3.1 Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)

Überdosierungserscheinungen von Vitamin B₁₂ sind nicht bekannt (BGA, 1989; Forth et al., 1987). Auch das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB, 1998) und der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission (SCF, 2000) berichteten, dass bisher keine unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben worden seien, die auf eine überhöhte Zufuhr von Vitamin B₁₂ aus Lebensmitteln oder Supplementen zurückgeführt werden könnten. Aus diesen Gründen war es beiden Gremien nicht möglich, einen **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) oder einen **NOAEL** (No observed adverse effect level) festzusetzen, die als Basis zur Ableitung eines **Tolerable Upper Intakes Level's (UL)** herangezogen werden könnten. Es liegen zwar einzelne Fallberichte über Nebenwirkungen vor (Braun-Falco und Lincke, 1976; James und Warin, 1971; Pevny et al., 1977), die jedoch als nicht geeignet für die Ableitung eines LOAEL's eingestuft wurden. Die DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) äußert sich dahingehend, dass auch bei sehr hoher Zufuhr von Vitamin B₁₂ (pharmakologische Dosierungen bis 5 mg) Nebenwirkungen nicht beobachtet worden sind.

16.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

16.3.2.1 Mangel

Für eine Vitamin-B₁₂-Hypovitaminose kommen verschiedene Ursachen in Betracht, z.B. (Bächli und Fehr, 1999; Carmel, 2000; Herold, 1987):

- Unzureichende Zufuhr von Vitamin B₁₂, langjährige Fehl-/Mangelernährung (z.B. Veganer);
- Verminderte Fähigkeit zur Proteinverdauung/Störung der Freisetzung des Vitamins aus der Nahrung, "food-cobalamin malabsorption" (z.B. bei Hypochlorhydrie, unter Säuresuppressionstherapie, Gastritis/Helicobacter pylori-Infektion, Pankreasinsuffizienz);
- Fehlen des Intrinsic-Faktors (z.B. bei Perniziöser Anämie oder nach Gastrektomie);
- Inadäquate Absorption (z.B. nach Ileum-Resektion, bei Erkrankungen wie M. Crohn);
- Vermehrter Verbrauch (bei bakterieller Überwucherung oder bei Fischbandwurmbefall);
- Andere Malabsorptionszustände (wie z.B. bei HIV-Infektion, Multiple Sklerose);

- Angeborene Stoffwechselerkrankungen (wie z.B. Transcobalaminmangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom).

Die häufigsten Ursachen sind die "*food-cobalamin malabsorption*" und die *perniziöse Anämie*. Bei der "*food-cobalamin malabsorption*" betrifft die Störung nur die Aufnahme des an Lebensmittelproteine gebundenen Vitamins; die Absorption des freien, kristallinen Vitamins dagegen ist nicht beeinträchtigt. Bei der perniziösen Anämie, deren Prävalenz in der weißen Bevölkerung auf etwa 3% geschätzt wird, handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper gegen Parietalzellen und den Intrinsic-Faktor hervorgerufen wird. Bei dieser Form sind sowohl die Absorption des gebundenen als auch des freien Vitamins eingeschränkt (Carmel, 2000; Stopek, 2000).

Zu den typischen Zeichen eines manifesten Vitamin-B₁₂-Mangels gehören:

- (1) *hämatologische* (z.B. ineffektive Erythropoese mit makrozytärer Anämie und megaloblastären Blutbildveränderungen);
- (2) *neurologische/psychiatrische* (z.B. funikuläre Myelose mit Parästhesien und Polyneuropathie, Gedächtnisstörungen, Apathie, Depression etc.);
- (3) *gastrointestinale Störungen* (z.B. Zungenbrennen, Appetitlosigkeit, Obstipation).

Differentialdiagnostisch ist zu berücksichtigen, dass sich die hämatologischen Veränderungen bei einem Folsäure-Mangel praktisch nicht von denen, die durch Vitamin-B₁₂-Mangel bedingt sind, unterscheiden lassen ("Maskierung" eines Vitamin-B₁₂-Mangels).

16.3.2.2 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Die meisten Formen des Vitamin-B₁₂-Mangels treten im Zusammenhang mit angeborenen oder erworbenen Erkrankungen auf. Eine rein ernährungsbedingte Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ ist selten. Als mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung werden diskutiert:

- Da Vitamin B₁₂ nicht in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommt, kommen als mögliche Risikogruppe solche Personen in Betracht, die sich über einen längeren Zeitraum *vegan oder streng vegetarisch* ernährt haben (Miller et al., 1991).
- Von verschiedenen Autoren wird über eine zunehmende Prävalenz erniedrigter Cobalaminwerte im Serum bei *älteren Personen* berichtet (Bächli und Fehr, 1999; Baik und Russel, 1999; Carmel, 1997; FNB, 1998). Nach Baik und Russell (1999) scheinen 10-15% der über 60-jährigen von einer Vitamin-B₁₂-Unterversorgung betroffen zu sein.

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen weisen auf eine ausreichende Zufuhr bei allen Altersgruppen hin. Dennoch wurde in der VERA-Studie über eine höhere Prävalenz niedriger Vitaminmesswerte bei den über 65-jährigen Männern berichtet (VERA-Schriftenreihe, 1992). Da die Vitamin-B₁₂-Zufuhr dieser Personen mit der Zufuhr anderer Altersgruppen jedoch vergleichbar war (DGE, 1996), können diese Ergebnisse nicht auf eine unzureichende Vitamin-B₁₂-Zufuhr zurückgeführt werden. Ähnliche Resultate erbrachte eine an Personen im Alter von 74-80 Jahren durchgeführte Studie aus den Niederlanden (Van Asselt et al., 1998). Bei ausreichender, über den Empfehlungen liegender Vitamin-B₁₂-Zufuhr deuteten die klinisch-chemischen Parameter in 23,8% der Fälle auf einen "milden Cobalaminmangel" hin (Plasma-Cobalamin <260 pmol/L).

Die Beobachtungen werden nicht als "natürliche, altersbedingte physiologische Veränderung" interpretiert. Als mögliche Ursachen werden ein Nachlassen der Magensäure-

produktion und das Vorliegen einer atrophischen Gastritis und/oder Vorliegen einer Helicobacter-Infektion diskutiert, mit der Folge einer verringerten Absorption des natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommenden, proteingebundenen Cobalamins (Bächli und Fehr, 1999; Baik und Russel, 1999; Carmel, 1997; FNB, 1998).

Nach der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) entwickeln etwa 30% der über 65-jährigen eine atrophische Gastritis; sie empfiehlt älteren Menschen mit einer atrophischen Gastritis deshalb eine zusätzliche Aufnahme von Vitamin B₁₂ in Form von Supplementen. Von anderen Autoren werden niedrige Serum Cobalaminspiegel bei älteren Patienten zu etwa 43% auf eine "*Food-Cobalamin-Malabsorption*" zurückgeführt (Stopek, 2000).

Aus diesen Erkenntnissen ist zu schließen, dass auch eine grenzwertige Versorgungslage des älteren Menschen auf eine eingeschränkte Absorption im Rahmen einer zugrundeliegenden *Erkrankung bei ausreichender Zufuhr* zurückzuführen ist. Damit wären das "Alter" allein bzw. "ältere Menschen" per se nicht als grundsätzliche Risikogruppen einzustufen. Einige Experten schließen aufgrund eigener Untersuchungen dennoch nicht aus, dass gerade bei älteren Personen – entgegen der Erwartungen aus den Zufuhrerhebungen – ein Cobalaminmangel möglicherweise doch häufiger sein könnte.

- Einige Autoren befürchten, dass durch eine zunehmende *Fortifizierung mit Folsäure* ein erhöhtes Risiko bestehen könnte, eine nicht entdeckte Vitamin-B₁₂-Unterversorgung zu "maskieren" (Baik und Russel, 1999; Rasmussen et al., 2001).

16.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

16.3.3.1 Überversorgung

Die Toxizität von Vitamin B₁₂ ist gering, Vergiftungen oder Überdosierungserscheinungen sind nicht bekannt geworden (BGA, 1989; Forth et al., 1987). Vom SCF (2000) wird berichtet, dass Patienten, die über einen längeren Zeitraum eine hochdosierte orale Vitamin-B₁₂-Therapie (bis zu 1000 µg/Tag) erhielten, keine Nebenwirkungen entwickelten.

16.3.3.2 Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Verwendung von Cyanocobalamin

Cyanocobalamin ist im Plasma normalerweise nicht nachweisbar, kann aber bei erhöhter Cyanidbelastung (Rauchen, bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe) nachweisbar werden. Die bestehende Datenlage lässt keine Abschätzung des Risikos der oralen Verabreichung von Cyanocobalamin zu.

16.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin B12

Bisher sind keine Überdosierungserscheinungen von Vitamin B₁₂ bekannt geworden. Lediglich von Seiten des Nordic Council (2001) wurde ein **UL (Upper Intake Level)**⁷ von **100 µg** abgeleitet. Dagegen wurde von anderen Gremien wie dem SCF⁸ (2000), dem FNB⁹ (1998) sowie der EVM¹⁰ (FSA, 2003) die Datenlage für die Ableitung eines UL als nicht ausreichend bezeichnet.

⁷ UL = Upper intake level = the highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects to almost all individuals in the general population.

⁸ UL = Tolerable upper intake level = the maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans.

⁹ UL = Tolerable upper intake level = the highest level of a daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects in almost all individuals.

¹⁰ UL = Safer upper level = represents an intake that can be consumed daily over lifetime without significant risk to health.

Danach scheidet derzeit eine überwiegend auf toxikologischen Erwägungsgründen basierende Ableitung sicherer Höchstgrenzen aus. Aus diesen Gründen bietet sich eine Orientierung an bekannten, (ernährungs-)physiologischen Aspekten an:

Referenzwerte für die empfohlene Vitamin-B₁₂-Zufuhr: Für Vitamin B₁₂ liegen solche Werte vor. Diese für die Zufuhr definierten Referenzwerte (PRI, Empfehlung) decken definitionsgemäß den Bedarf fast aller Personen einer definierten Gruppe der gesunden Bevölkerung. Sie berücksichtigen den derzeitigen Kenntnisstand zur bedarfsdeckenden Ernährung und zur Prävention ernährungsmitbedingter Krankheiten, sollen nahezu alle Personen der jeweils angegebenen Bevölkerungsgruppe vor ernährungsbedingten Gesundheitsschäden schützen und sind darüber hinaus dazu bestimmt, eine gewisse Körperreserve zu schaffen. Eine tägliche Nährstoffzufuhr in Höhe der Empfehlung macht eine unzureichende Versorgung sehr unwahrscheinlich. Mit der üblichen Ernährung in Mitteleuropa werden bereits Vitamin-B₁₂-Mengen zugeführt, die erheblich über dem Tagesbedarf liegen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Besonderheiten des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels: Aufgrund der hohen Speichervorräte und der geringen Turn-over-Rate ist auch bei Vitamin-B₁₂-freier Ernährung mit einer defizienten Versorgungslage frühestens nach etwa 5 Jahren zu rechnen (Bässler et al., 2002). Die Bioverfügbarkeit von Vitamin B₁₂ ist um so geringer, je größer die zugeführte Einzeldosis ist. Die Menge, die von einem gesunden Menschen resorbiert werden kann, ist bereits physiologischerweise begrenzt und nicht beliebig steigerbar; d.h. auch nach Gabe von >10 µg Vitamin B₁₂ wird lediglich eine Menge von maximal 2 µg aktiv resorbiert. Hieraus folgt, dass bei Überschreiten dieser Menge für die gesunde Bevölkerung kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist.

Substitution – Sicherung der Bedarfsdeckung: Zur Substitution bei Fehlernährung und zur Sicherung der Bedarfsdeckung werden prophylaktische Tagesdosen im Bereich von 1-10 µg für ausreichend gehalten (BGA, 1989). Diese Empfehlung deckt sich mit dem "physiologischen" Dosisbereich für Vitamin B₁₂, der nach Loew und Mitarbeitern (1999) maximal 10 µg beträgt.

16.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin B₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln

Das BfR hat bisher die Auffassung vertreten, dass Nahrungsergänzungsmittel nicht mehr als das Dreifache der von der DGE empfohlenen täglichen Zufuhr für Vitamin B₁₂ enthalten sollten und einen Höchstwert von **9 µg** vorgeschlagen (BgVV, 1998). Unter Berücksichtigung der vorliegenden Datenlage und der o.g. Ausführungen besteht kein Anlass, von diesem Vorschlag abzuweichen. Zwar sind unter oraler Gabe auch größerer Mengen Vitamin B₁₂ bisher keine Risiken beschrieben worden; allerdings gibt es bei gesunden Personen auch keine Hinweise für einen Nutzen.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass es verschiedenen Gremien wie dem SCF (2000) oder dem FNB (1998) aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich war, einen UL abzuleiten. Zwar wurde vom Nordic Council (2001) ein UL von 100 µg festgesetzt, allerdings ist nicht bekannt, auf welcher Basis dieser Wert beruht. Insofern kann die Formel, die für andere Mikronährstoffe unseres Berichtes für die Höchstmengen-Berechnung herangezogen wurde, für Vitamin B₁₂ nicht angewendet werden.

16.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Datenlage und der o.g. Ausführungen werden folgende Handlungsoptionen vorgeschlagen:

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis mit einer Höchstmenge von maximal 9 µg Vitamin B₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis

Vorteile: Unter der bisher bestehenden Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Der Wert orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem "Dreifachen" der DGE-Empfehlungen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Nachteile: Unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungslage in Deutschland wären im Hinblick auf den vorbeugenden Verbraucherschutz keine Nachteile zu erwarten.

- b) Beschränkung der Höchstmenge auf das Einfache der Referenzwerte mit einer Höchstmenge von maximal 3 µg Vitamin B₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis

Vorteile: Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf entsprechend der DGE-Empfehlungen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Unter dieser Höchstmenge sind keine Nebenwirkungen oder Risiken zu erwarten.

Nachteile: Unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungslage in Deutschland wären im Hinblick auf den vorbeugenden Verbraucherschutz keine Nachteile zu erwarten.

- c) Keine Begrenzung der zulässigen Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln mit Mindestmengen > 9 µg pro Tagesdosis

Vorteile: Es sind keine Vorteile bekannt.

Nachteile: Bei gesunden Personen gibt es keine Hinweise für einen Nutzen. Da die Absorptionskapazität bereits physiologischerweise begrenzt ist, lässt sich auch durch höhere Dosierungen die Absorption nicht beliebig steigern. Die unzureichende Datelage, aufgrund derer die Festsetzung eines UL durch den SCF wie auch durch andere Gremien nicht vorgenommen werden konnte, besagt nicht, dass höhere Mengen nicht mit einem gesundheitlichen Risiko behaftet sein könnten. Durch diese Option würde auch das Vorsorgeprinzip verletzt werden.

16.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin B₁₂ in angereicherten Lebensmitteln

Entsprechend der Ausführungen des Arbeitskreises lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV (ALS, 1988; 1998) sollte ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der empfohlenen Tagesverzehrmenge die dreifache Menge der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr (entsprechend **9 µg**) nicht überschreiten. Unter Berücksichtigung der o.g. Ausführungen und zwecks Vorbeugung einer Kumulierung hoher Vitamindosen aus verschiedenen Produkten hält es das BfR nun für sinnvoll, einen zweckentsprechenden Vitaminzusatz in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge auf das einfache der empfohlenen Tageszufuhr (**3 µg**) zu begrenzen. Eine Limitierung der zugesetzten Vitamin-Menge ist aufgrund der bereits physiologischerweise begrenzten Absorptionskapazität gerechtfertigt.

Darüber hinaus erscheint es aus ernährungsphysiologischen Gründen sinnvoll, die Möglichkeit des Vitamin-B₁₂-Zusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen zu beschränken. Allerdings wäre zu fordern, dass die für eine Anreicherung in Frage kommenden Lebensmittel von den Personen, die als mögliche Risikogruppen identifiziert wurden, auch in nennenswertem Umfang verzehrt werden, um zur Nährstoffdeckung beitragen zu können. Folglich könnte eine Anreicherung bestimmter pflanzlicher Lebensmittel mit Vitamin B₁₂ für solche Personen sinnvoll sein, die sich ausschließlich streng vegetarisch ernähren. Um der Befürchtung vorzubeugen, dass die zum Zweck der Neuralrohrdefekt-Prävention von Neuralrohrdefekten zunehmende Lebensmittel-Fortifizierung mit Folsäure einer "maskierten" Vitamin-B₁₂-Unterversorgung Vorschub leisten könnte, erscheint es vorteilhaft, den Vitamin-B₁₂-

Zusatz für solche Produkte zu akzeptieren, die auch mit Folsäure angereichert werden. Eine Anreicherung von Lebensmitteln tierischen Ursprungs, die bereits natürlicherweise nennenswert zur Vitamin-B₁₂-Versorgung beitragen, sollte grundsätzlich ausgeschlossen sein.

16.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen werden folgende Handlungsoptionen vorgeschlagen:

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis mit einer Höchstmenge von maximal 9 µg Vitamin B₁₂ pro empfohlener Tagesdosis

Vorteile: Unter der bisher bestehenden Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Der Wert orientiert sich am ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf dem "Dreifachen" der DGE-Empfehlungen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)

Nachteile: Angereicherte Lebensmittel werden in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrmenge verzehrt, so dass je nach Lebensmittelauswahl und Ernährungsgewohnheiten eine Kumulierung hoher Vitaminmengen nicht ausgeschlossen werden kann und die Vitamin-B₁₂-Zufuhr eine Größenordnung erreichen könnte, unter der die Absorptionskapazität bereits ausgeschöpft ist. Ein "zusätzlicher" ernährungsphysiologischer Nutzen wäre nicht zu erwarten.

- b) Beschränkung der Höchstmenge auf das Einfache der Referenzwerte mit einer Höchstmenge von maximal 3 µg Vitamin B₁₂ pro empfohlener Tagesdosis

Vorteile: Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf entsprechend der DGE-Empfehlungen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Unter dieser Höchstmenge sind keine Nebenwirkungen und Risiken zu erwarten. Das Risiko einer Kumulierung hoher Vitamindosen aus verschiedenen Produkten ist im Vergleich zu Option a) vermindert.

Nachteile: Es sind keine Nachteile erkennbar.

- c) Beschränkung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen:

- Keine Anreicherung von tierischen Lebensmitteln, die bereits natürlicherweise nennenswert zur Vitamin-B₁₂-Versorgung beitragen
- Begrenzung der Anreicherung auf bestimmte pflanzliche Lebensmittel, die von möglichen Risikogruppen (z.B. Veganer) verzehrt werden und nennenswert zur Vitamin-B₁₂-Versorgung beitragen könnten
- Vitamin-B₁₂- "Co-Fortifizierung" von mit Folsäure-angereicherten Lebensmitteln

Vorteile: Da die Versorgungslage der deutschen Bevölkerung als weitgehend gesichert angesehen werden kann, ergibt sich zunächst keine Notwendigkeit für eine Fortifizierung aus ernährungsphysiologischen Gründen. Einer unkontrollierten Fortifizierung, die mit dem Risiko einer Imbalanz behaftet sein kann, könnte weiter vorgebeugt werden. Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ (z.B. Veganer) könnten durch eine gezielte Anreicherung besser erreicht werden. Die Kopplung einer Vitamin-B₁₂-Anreicherung an eine bestehende Folsäure-Anreicherung ist vor dem Hintergrund des Risikos einer "maskierten" Vitamin-B₁₂-Unterversorgung aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungslage

in Deutschland wären im Hinblick auf den vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutz keine Risiken zu erwarten.

Nachteile: Es sind keine Nachteile erkennbar; allerdings wären weitere spezielle Regelungen erforderlich.

Nach Einschätzung des BfR besteht bei der Verwendung von Vitamin B₁₂ in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Lebensmittelanreicherung ein geringes Risiko für unerwünschte Wirkungen.

Überdosierungserscheinungen von Vitamin B₁₂ sind bisher nicht bekannt geworden, so dass eine überwiegend auf toxikologischen Erwägungsgründen basierende Ableitung sicherer Höchstgrenzen (UL) nicht in Betracht kommt. Die Ableitung von Höchstmengen für Vitamin B₁₂ in Lebensmitteln sollte daher überwiegend unter Berücksichtigung bekannter (ernährungs)physiologischer Aspekte erfolgen.

Von den genannten Handlungsoptionen werden für Nahrungsergänzungsmittel die Optionen a) und b) (3-9 µg/Tagesdosis) befürwortet und für angereicherte Lebensmittel (3 µg/Tagesverzehrsmenge) Option b) in Kombination mit Option c) (ggf. Beschränkung des Zusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen) empfohlen.

16.5 Literatur

- Adams JF, Ross SK, Mervyn L, Boddy K, Kring P (1971) Absorption of cyanocobalamin, coenzyme B₁₂, methylcobalamin, and hydroxocobalamin at different dose levels. *Scand. J. Gastroenterol.* 6: 249-252.
- ALS (1988) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger des Länder und des Bundesgesundheitsamtes. *Bundesgesundhbl.* 10: 392-400 (1988).
- ALS (1998) Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger des Länder und des Bundesgesundheitsamtes. 3. Vitamine in Lebensmitteln. *Bundesgesundhbl.* 4: 157-163.
- Bächli E, Fehr J (1999) Diagnose eines Vitamin-B₁₂-Mangels: nur scheinbar ein Kinderspiel. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129: 861-872.
- Baik HW, Russell RM (1999) Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly. *Annu. Rev. Nutr.* 19: 357-377.
- Bässler K-H, Grün E, Loew D, Pietrzik K (2002) *Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler*. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.
- Beck WS (2001) Cobalamin (Vitamin B₁₂), Chapter 13. In: *Handbook of Vitamins*. Third Edition, revised and expanded. RB Rucker et al. (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York.
- BGA (1989) Monographie: Vitamin B₁₂. *BAnz* Nr. 59 vom 29.03.1989.
- BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.
- BPI (2003) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Rote Liste 2003, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV, Aulendorf.
- Braun-Falco O, Lincke H (1976) Zur Frage der Vitamin B₆/B₁₂-Akne. *Münch. med. Wschr.* 118: 155-160.
- Carmel R (1997) Cobalamin, the stomach, and aging. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 750-759.
- Carmel R (2000) Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu. Rev. Med.* 51: 357-375.

Crews H, Alink G, Andersen R, Braesco V, Holst B, Maiani G, Ovesen L, Scotter M, Solfrizzo M, an der Berg R, Verhagen H, Williamson G (2001) A critical assessment of some biomarker approaches linked with dietary intake. *Br. J. Nutr.* 86: S5-S35.

DGE (Hrsg.) (1996) Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau-Braus-Verlag, Frankfurt/Main.

Farquharson J, Adams JF (1976) The forms of vitamin B12 in foods. *Br. J. Nutr.* 36: 127-136.

FNB (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington, DC, p. 306-356, 1998. <http://www.nap.edu/catalog/6015.html>.

Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg.) (1987) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 5. Völlig neue bearbeitete und erweiterte Auflage. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim.

FSA (2003) Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk assessment - Vitamin B12. London, May 2003, p. 93-99. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_b12.pdf.

Galligan MA (2002) Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch. Intern. Med.* 162: 484-485.

Harper HA, Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW (1987) Medizinische Biochemie. 2. Korrigierte Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg.

Herbert V, Jacob E (1974) Destruction of vitamin B12 by ascorbic acid. *JAMA* 230: 241-242.

Herold G (1987) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln.

James J, Warin RP (1971) Sensitivity to cyanocobalamin and hydroxocobalamin. *Br. Med. J.* 2: 262.

Loew D, Wanitschke R, Schroedter A (1999) Studies on vitamin B12 status in the elderly - prophylactic and therapeutic consequences. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 69: 228-233.

Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG (1994) Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (Vitamin B12). *Ann. Intern. Med.* 120: 211-215.

Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) Die Ernährung in Deutschland 1998. *Gesundheitswesen* 61: S200-S206.

Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ (1991) Vitamin B-12 status in a macrobiotic community. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 524-529.

NN (1991) Fermentable fibers and vitamin B12 dependency. *Nutr. Rev.* 49: 119-120.

Nordic Council of Ministers (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen. TemaNord 2001: 519.

Pevny I, Hartmann A, Metz J (1977) Vitamin-B12-(Cyanocobalamin)Allergie. *Der Hautarzt* 28: 600-603.

Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS (2001) Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J. Pediatr.* 138: 10-17.

SCF (1992) Scientific Committee on Food. Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food: Nutrient and Energy intakes for the European community. Thirty-first series.

SCF (2000) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B12 (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/42 Final. 28.11.2000. http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80d_en.pdf

Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, Snel P, Festen HPM, Meuwissen SGM (1999) Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 131: 1343-1346.

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.

Schümann K, Classen HG, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K, Biesalski HK (1997) Bioavailability of oral vitamins, minerals, and trace elements in perspective. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 47: 369- 380.

Scott JM (1997) Bioavailability of vitamin B12. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: S49-S53.

Stopeck A (2000) Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch. Intern. Med.* 160: 1229-1230.

Van Asselt D, de Groot L, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I, Hoefnagels WHL (1998) Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 328-334.

VERA-Schriftenreihe (1992) Band IV: Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

VERA-Schriftenreihe (1995) Band XI: Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

17 Risikobewertung von Vitamin C

17.1 Zusammenfassung

Die für Deutschland vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Vitamin C weisen darauf hin, dass der überwiegende Anteil der Bevölkerung die für die Bedarfsdeckung notwendige Zufuhrmenge erreicht. Die durchgeführten Plasmauntersuchungen bestätigen, dass über 75% der Bevölkerung Vitamin-C-Plasmaspiegel aufweist, die die Grenze der Rückresorptionskapazität der Niere erreichen. Hinweise für Mangelzustände bzw. unzureichende Vitamin-C-Aufnahme ergaben sich aus den Untersuchungen nicht (Versorgungskategorie 3/4). Als wünschenswerte Zielgröße für die empfohlene Zufuhr gilt ein präventiver Plasmaspiegel von 50 µmol/L und die Sättigung von immunkompetenten Zellen. Beide Zielgrößen sind mit einer täglichen Gesamtaufnahme von 100 mg Vitamin C erreichbar. Die orale Aufnahme von Vitamin C ist wegen der faecalen und renalen Ausscheidung von Überschüssen mit einem mäßigen Gesundheitsrisiko verbunden (entsprechend Tabelle 2). Auch der wissenschaftliche Ausschuss für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien der EFSA konnte aufgrund der mangelnden Datenlage mit sehr hohen Dosen an Vitamin C keine UL ableiten. Er hält allerdings einen täglichen Gesamtverzehr von 1 g Vitamin C für sicher. Nach Einschätzung des BfR kann sich aus einer zunehmenden Verwendung von Vitamin C in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Lebensmittelanreicherung bei einem nicht bekannten Prozentsatz der Bevölkerung mit erhöhter Oxalatausscheidung eine Erhöhung dieser Ausscheidung ergeben, die das Risiko einer Nierensteinbildung vergrößern könnte.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt das BfR eine Höchstmenge von 225 mg Vitamin C pro Tagesverzehrmenge in Nahrungsergänzungsmitteln.

Da eine über den Bedarf hinausgehende Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen bringt, wird geraten, für die Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitamin C, nur die einfache Menge der Zufuhrempfehlung, also 100 mg, in der zu erwartenden Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels zu verwenden.

Zufuhrempfehlung	100 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	75,5	86,1
P 2,5	20,4	20,3
P 97,5	270	282
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert (EFSA) Datenbasis nicht ausreichend	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	225 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	100 mg/Tagesverzehrmenge	

17.2 Nährstoffbeschreibung

17.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Vitamin C ist das wasserlösliche γ -Lacton der 2-Keto-L-Gulonsäure, die L-Ascorbinsäure (CAS-Nr. 50-81-7) bzw. ihr Anion L-Ascorbat. Auf Grund ihrer Endiol-Gruppierung ist L-Ascorbinsäure ein starkes Reduktionsmittel, das unter Abgabe von Wasserstoff enzymatisch zu Dehydro-L-Ascorbinsäure (DHA) oxidiert wird. Aus der Reversibilität dieser Redoxreaktion ergibt sich die antioxidative Eigenschaft des Vitamin C. Ascorbinsäure reagiert durch Dissoziation der beiden enolischen Hydroxylgruppen als zweibasige Säure, die Salze bildet, von

denen das Natrium-, Kalzium- und Magnesiumsalz die wichtigsten sind. Kristalline Ascorbinsäure ist stabil, gelöst ist sie allerdings licht- und sauerstoffempfindlich. Im alkalischen Milieu und in Anwesenheit von Übergangsmetallspuren (besonders Cu) wird Ascorbinsäure oxidativ zerstört. Die Isomere D-Ascorbinsäure, L- und D-Isoascorbinsäure sind biochemisch inaktiv (Jakubke und Jeschkeit, 1975).

In Deutschland sind zur Vitaminisierung von Lebensmitteln allgemein die folgenden Zusatzstoffe zugelassen (VO über vitaminisierte Lebensmittel, VO über diätetische Lebensmittel):

- Natrium-L-Ascorbat
- Kalium-L-Ascorbat und Calcium-L-Ascorbat
- 6-Palmitoyl-L-Ascorbinsäure

In Anlage 9 der DiätVO ist darüber hinaus L-Ascorbinsäure gelistet.

Die gleichen Verbindungen sind auch in der *Richtlinie 2000/15/EG der Kommission vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zugesetzt werden dürfen*, der Richtlinie 2002/46/EG über Nahrungsergänzungsmittel genannt und als Antioxidationsmittel auch zu technologischen Zwecken zugelassen (s. Fundstellenliste, Zusatzstoff-VerkehrsVO).

17.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Ascorbinsäure wird im Säugetierstoffwechsel über den Glucuronatweg aus Glucose hergestellt. Menschen, Menschenaffen und Meerschweinchen sind Defektmutanten für das Gen des Enzyms L-Gluconolacton-Oxidase und können daher Vitamin C nicht selbst synthetisieren. Sie sind auf die exogene Vitamin-C-Zufuhr durch die Nahrung angewiesen. Niedrige Dosen L-Ascorbinsäure werden im menschlichen Duodenum und im proximalen Jejunum durch die Transportproteine SCVT1 und SCVT2 aktiv resorbiert (MacDonald et al., 2002). Bei der Gabe hoher Dosen erfolgt zusätzlich eine passive Aufnahme durch Diffusion. Die oxidierte Form Dehydro-Ascorbinsäure, die im Stoffwechsel durch Glutathion reversibel reduzierbar ist, wird passiv resorbiert (Bässler et al., 2002). Der aktive Transport der L-Ascorbinsäure ist natriumabhängig und folgt einer Sättigungskinetik. Insgesamt sinkt die Resorptionsquote von Vitamin C mit steigender Einzeldosis, da Dünndarmzellen in Anwesenheit hoher Konzentrationen Vitamin C die Expression des Vitamin-C-Rezeptors reduzieren (MacDonald et al., 2002). Bei einer Dosis von 180 mg/Tag werden 80-90% des Vitamin C resorbiert, bei einer Dosis von 1 g/Tag etwa 65-75% und bei 12 g nur noch 16% (BPI, 2000). Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora teilweise zu organischen Säuren und CO₂ abgebaut. In Mengen von 25-75 mg pro Mahlzeit begünstigt Vitamin C die Resorption von Eisen im Dünndarm.

Der Mensch verfügt über keine speziellen Speicher für Vitamin C. Der Gesamtkörperpool beträgt bei voller Sättigung 1,5 bis max. 3 g. Besonders reich an Vitamin C sind Hypophyse, Gehirn, Nebennierenrinde, Leukozyten, Augenlinse, Leber, Milz, Magen und Pankreas. In den Leukozyten ist Vitamin C vorrangig im Zellplasma lokalisiert. Der Blutplasmaspiegel an Vitamin C schwankt zwischen 0,8-1,4 mg/dl, wobei die Ascorbinsäure zu ca. 24% an Protein gebunden vorliegt. Der Turnover beträgt etwa 60 mg/Tag in Abhängigkeit von Poolgröße als auch der täglichen Aufnahme und wird durch Stress, Rauchen und chronische Erkrankungen beeinflusst. Die biologische Halbwertszeit variiert je nach Zufuhr zwischen 10 und 30 Tagen. Das Absinken des Gesamtkörperpools auf Werte unterhalb von 300 mg führt zu Mangelerscheinungen; als klassische Vitamin-C-Mangelkrankung ist Skorbut bekannt (Bässler et al., 2002).

L-Ascorbinsäure wird beim Menschen entweder reversibel zu Dehydro-Ascorbinsäure oder zu Oxalsäure (ca. 40%), L-Threonsäure, L-Xylose und Ascorbinsäure-2-sulfat abgebaut und

renal eliminiert. Vitamin C wird mit dem Urin ausgeschieden, wenn der Gesamt-Körperpool 1500 mg bzw. die Plasmakonzentration die Rückresorptionskapazität der Niere (Nierenschwelle), die um 1 mg/dl liegt, wesentlich überschreitet. Unterhalb dieser Konzentration wird Vitamin C im proximalen Tubus vollständig rückresorbiert. Im Mangelzustand erhöht sich die tubuläre Rückresorptionsrate, so dass eine gewisse Anpassung an den Körperbestand eintritt. Normalerweise werden ca. 3% des oral aufgenommenen Vitamin C über den Stuhl, entweder unverändert oder als Metaboliten ausgeschieden. Bei Zufuhr hoher Dosen wird ein großer Teil unverändert faecal eliminiert (Bässler et al., 2002; Blanchard et al., 1997; Blanchard, 1991).

Funktion: Vitamin C ist auf Grund seines Redoxpotentials als Cofaktor an zahlreichen Enzymreaktionen beteiligt (Kollagenbildung, Catecholaminsynthese, Hydroxylierung von Steroiden etc.). In einer Reihe von Hydroxylierungsreaktionen, die Vitamin C als unspezifischen Co-Faktor verwenden, kann es durch andere Reduktionsmittel ersetzt werden. Als Radikalfänger ist es an der Entgiftung von Sauerstoffradikalen und an der Entgiftung von Xenobiotika durch P450 Enzyme beteiligt. Als Reduktionsmittel ist Vitamin C auch in Monoxygenase- und Dioxygenasereaktionen einbezogen. Damit beeinflusst es die Synthese von verschiedenen regulativen Peptidhormonen (Bombesin, Calcitonin, Cholecystokinin, GRF, TRH, Melanotropin, Ocytocin, Vasopressin u.a.), sowie von verschiedenen Abbauprozessen. Die Bildung von hepatotoxischen und kanzerogenen Nitrosaminen aus Nahrungsnitrit und sekundären Aminen wird von Vitamin C gehemmt (Bässler et al., 2002). Ascorbinsäure verbessert die Absorption von Nichteiseneisen durch Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} . Die antioxidativen Funktionen des Vitamin C stehen in enger biochemischer Wechselwirkung mit denen der Vitamine E und A, sowie der Carotinoide (BPI, 2000). Die antioxidativen Eigenschaften des Vitamin C spielen sowohl in der zellulären als auch in der humoralen Immunabwehr eine wesentliche Rolle (Bässler et al., 2002).

Interaktionen: Die Wechselwirkungen von Vitamin C mit Übergangsmetallen wie Eisen, Kupfer und auch Zink, sind derzeit noch nicht geklärt. Dazu gibt es zahlreiche Publikationen, die sich mehrheitlich allerdings mit den Interaktionen zwischen Vitamin C und Eisen sowie Kupfer beschäftigen. Vitamin C interagiert auch mit Vitamin E. So untersuchten Brown et al. (1997) die Effekte von hohen Vitamin-E-Dosen auf die Plasmaascorbatspiegel und die Peroxidationsanfälligkeit der Erythrocyten: bei 50 Nichtraucher kam es unter Vitamin-E-Dosen von 560 und 1050 mg/Tag nach 20 Wochen zu einem Absinken des Plasmaascorbatspiegels um 33 bzw. 40%. Gleichzeitig nahm die Peroxidationsanfälligkeit ihrer Erythrocyten um 42% zu (Brown et al., 1997).

Bedarf: Bei gesunden Erwachsenen liegen die metabolischen Vitamin-C-Verluste zwischen 5 und 45 mg/Tag (Jacob und Sotoudeh, 2002). Unter Berücksichtigung von präventiven physiologischen Effekten empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) für Erwachsene eine tägliche Vitamin-C-Gesamtzufuhr von 100 mg. Die Empfehlungen für Kinder liegen altersabhängig zwischen 50-100 mg täglich. Höhere Vitamin-C-Aufnahmen führen bei gesättigtem Vitamin-C-Pool zur Down-Regulation des Vitamin-C-Transporters in Dünndarmzellen und überdies zu erhöhter renaler Ausscheidung. Zur Vermeidung von Vitamin-C-Mangelsyndromen (Skorbut) genügt bereits eine tägliche Aufnahme von 10 mg Ascorbinsäure. Die Bedeutung des Vitamin C als schützendes Antioxidans im Rahmen der zellvermittelten Immunabwehr, sowie epidemiologische Untersuchungen zur Verringerung von Krankheitsrisiken, die sich aus einem suboptimalen Antioxidantien-Status ergeben, haben in den letzten Jahren zu Erhöhung der Verzehrsempfehlungen auf 100 mg/Tag geführt. Mit einer Zufuhr von 100 mg Vitamin C pro Tag werden in den Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten die Sättigungskonzentrationen erreicht. Eine vollständige Sättigung des Blutplasmas liegt bei einer täglichen Zufuhr von 1000 mg Vitamin C pro Tag vor (Levine et al., 1999). Die Erreichung wünschenswerter Plasmaspiegel von 50 $\mu\text{mol/L}$ und die Sättigung der Immunzellen werden mit einer täglichen Aufnahme von 100 mg Vitamin C erreicht (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Die für Säuglinge empfohlene Zufuhr errechnet sich aus

dem Vitamin-C-Gehalt von Frauenmilch, der bei 6,5 mg/100 g liegt. In der folgenden Tabelle sind die D-A-CH-Referenzwerte (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) sowie die Bevölkerungsreferenzwerte (PRI) des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF) zusammengestellt (SCF, 1993).

Tabelle 22: Zufuhrempfehlungen und Bevölkerungsreferenzwerte für Vitamin C

Alter (Jahre)	Population Reference Intakes (PRI) (SCF, 1993) (mg/Tag)	Referenzwerte (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) (mg/Tag)
Säuglinge		
0 bis unter 12 Monate	20	50-55
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	25	60
4 bis unter 7 Jahre	25	70
7 bis unter 10 Jahre	30	80
10 bis unter 13 Jahre	35	90
13 bis unter 15 Jahre	40	100
Jugendliche und Erwachsene	45	100
Schwangere	55	110
Stillende	70	150

17.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen: Zu den wichtigsten natürlichen Vitamin-C-Lieferanten gehören frisches Obst und Gemüse, insbesondere Paprika, Zitrusfrüchte, Beerenfrüchte und Kartoffeln. In Abhängigkeit von Lagerungs- und Verarbeitungsbedingungen kommt es zu Verlusten bei industrieller und küchentechnischer Verarbeitung. Die Verwendung von Vitamin C als antioxidativer Zusatzstoff in Getränken, sowie die zusätzliche Vitaminisierung von Obstsaften, Nektaren und Limonaden sind ebenfalls wichtige Quellen der Vitamin-C-Versorgung (Bässler et al., 2002).

Den Fachinformationen für Arzneimittel kann entnommen werden, dass Vitamin-C-haltige Arzneimittel in Dosen zwischen 500-1000 mg/Tag zur oralen Anwendung angeboten werden (BPI, 2000). In der Monographie des BGA für Vitamin C (BGA, 1992) werden zur Therapie akuter Mangelzustände Dosen von 225-1000 mg/Tag und zur Prophylaxe Mengen von 50-225 mg/Tag genannt.

Versorgungszustand:

Zufuhr. Der Median (und die 2,5.-97,5. Perzentile) der täglichen Vitamin-C-Aufnahme lagen bei Männern (n=854) und Frauen (n=1134) der VERA-Studie (1985-1988) bei 75,5 (20,4-270) bzw. 86,1 (20,3-282) mg (Heseker et al., 1992). Die durchschnittliche tägliche Zufuhr an Vitamin C anhand der geschätzten Lebensmittelverzehrdaten für das Jahr 1993 betrug bei männlichen Personen 108,1 mg und bei weiblichen Personen 105,7 mg (DGE, 2000). Nach den Daten des im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 durchgeführten Ernährungssurveys ist die Zufuhr an Vitamin C bei Männern und Frauen durch Einnahme von Supplementen deutlich höher als bei Nichtnehmern. So lagen der Median und Interquartilbereich (25.-75. Perzentile) der Vitamin-C-Aufnahme pro Tag von männlichen bzw. weiblichen Nichtnehmern bei 129,4 (91,0-180,3) bzw. 130,8 (95,9-175,9) mg im Vergleich zu regelmäßigen Nehmern von Supplementen bei 178,2 (128,2-308,5) bzw. 177,8 (125,0-285,4) mg. Wird die Aufnahme aus den Supplementen bei regelmäßigen Supplementnehmern hinzuge-rechnet, so verringert sich der Prozentanteil, der jetzt noch unterhalb der Referenzwerte liegt

bei Männern auf 13,2% und bei Frauen auf 13,2%. Im Vergleich betrug der Anteil von Personen (in Prozent), deren tägliche Vitamin-C-Aufnahme unterhalb der DGE-Referenz liegt, bei den männlichen und weiblichen Nichtnehmern 32,7 bzw. 28,7 (Mensink et al., 2002).

Vitamin-C-Plasmaspiegel: Plasmakonzentrationen unterhalb und bis zu 0,2 mg/dl (ca. 10 µmol/L) sind ursächlich mit dem Auftreten der Vitamin-C-Mangelkrankheit Skorbut (BGA, 1992) und Plasmaspiegel oberhalb 0,8 mg/dl (45 µmol/L) für Gesunde als normal bezeichnet worden (Bässler et al., 2002). In der VERA-Studie wurden von einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen die Vitamin-C-Plasmaspiegel photometrisch erfasst (Heseker et al., 1992). In der Gesamtstichprobe wurde ein Mittelwert von 76 µmol/L (ca. 1,5 mg/dl) und ein Median von 76,1 µmol/L gemessen. Die Messwerte der 2,5 und 97,5 Perzentile lagen bei 25,6 (0,45 mg/dl) und 121 µmol/L (2,3 mg/dl). Nur 4% der untersuchten Personen hatten Plasmawerte unterhalb 30 µmol/L (<0,53 mg/dl). Keiner der Messwerte lag im Skorbutverdächtigen Bereich von 10 µmol/L (0,17 mg/dl). Dass nur 6,7% der untersuchten Personen einen Messwert unterhalb des in der Studie zugrunde gelegten Referenzwertes von 36,8 µmol/L (ca. 0,65 mg/dl) hatten, dokumentiert ebenfalls den guten Versorgungsgrad der bundesdeutschen Bevölkerung mit Vitamin C.

17.3 Risikocharakterisierung

17.3.1 Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)

Ascorbinsäure ist wegen der feacalen und renalen Ausscheidung überschüssiger Mengen ein Vitamin mit einer sehr niedrigen Toxizität. Auch der Verzehr hoher Dosen zeigt nur ein geringes Nebenwirkungspotential (Johnston, 1999). Nach Einzeldosen von mehr als 3 g treten auf Grund des mikrobiellen Abbaus im Darm gelegentlich (bei Dosen von 10 g fast immer) vorübergehende osmotische Diarrhöen auf, die von entsprechenden abdominalen Symptomen begleitet sind (Bässler et al., 2002; Cameron und Campbell, 1974; Wandzilak et al., 1994). Als **LOAEL** (Lowest Observed Adverse Level) wurde basierend auf wenigen Studien mit wenigen Probanden eine mittlere Dosis von 3 g/Tag identifiziert. Der **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level) wurde bei einer Verzehrsmenge von 2 g/Tag festgelegt (FNB, 2000).

Gefährdungspotentiale ergeben sich aus der erhöhten Oxalsäureausscheidungen (ab 1000 mg/Tag für gesunde Personen und ab 500 mg/Tag für Personen mit Prädisposition für die Nierensteinbildung). Hierzu gehören Patienten mit einer seltenen primären Hyperoxalurie, Patienten mit chronischen Darmerkrankungen wie M. Crohn und Patienten mit ausgedehnter Darmresektion, bei denen es zu einer sekundären Hyperoxalurie kommen kann. Zur Dosis-Wirkungsbeziehung gibt es widersprüchliche Aussagen (Levine et al., 1996; Urivetsky et al., 1992; Wandzilak et al., 1994). In den Depletions-/Repletions-Studien von Levine et al. (1996) mit Vitamin C an sieben gesunden Freiwilligen wurden pharmakokinetische Daten über die Bioverfügbarkeit und Ausscheidung von Urat und Oxalat nach unterschiedlichen oralen und intravenösen Dosen erhoben. Eine 100%ige Bioverfügbarkeit wurde ab einer Einzeldosis von 200 mg gefunden, die auf weniger als 50% nach einer Einzeldosis von 1250 mg abfiel. Unter einer täglichen oralen Vitamin-C-Dosis von 1000 mg lag die Uratausscheidung zwischen 700 und 1100 mg/24 h. Patienten mit sekundärer Gicht bilden in 50% der Fälle Nierensteine, wenn die Uratausscheidung höher als 1100 mg/24 h ist. Die Oxalatausscheidung betrug 30 bis 50 mg/24 h unter 1000 mg Vitamin C täglich. Es war im Vergleich der niedrigen Dosen mit der 1000 mg Dosis ein signifikanter Anstieg sowohl der Urat- als auch Oxalatausscheidung zu verzeichnen; jedoch liegen diese Werte noch an der oberen Grenze der Norm (Levine et al., 1996). Obwohl die hohen Vitamin-C-Dosen von allen Probanden ohne Nebenwirkungen (keine Durchfälle) klinisch gut vertragen wurden, könnte bei empfindlichen Personen mit einer Hyperoxalurie, ein erhöhtes Risiko für eine Nierensteinbildung bestehen. Deshalb plädieren dieselben Autoren in einem Review, dass der Upper Level für Vitamin C 1000 mg betragen sollte (Levine et al., 1999).

In den prospektiven Kohorten-Studien, der Harvard School of Public Health mit 45 251 Männern bzw. 85 557 Frauen (Physician Health Study and Nurse Health Study) ohne Vorgeschichte mit Nierensteinen ergab sich kein erhöhtes Risiko bei täglicher Aufnahme von 1500 mg und mehr an Vitamin C im Vergleich zu denen mit einer niedrigen Aufnahme (<250 mg). Danach ist in der gesunden Bevölkerung nicht mit einem erhöhten Risiko an Nierensteinen bei hoher Vitamin-C-Aufnahme zu rechnen (Curhan et al., 1996; 1999). Zur gleichen Schlussfolgerung kommt auch Gerster (1997) in einer Übersicht über mehrere klinische Interventionsstudien und prospektive Studien einschließlich der NHS/PHS-Studien der Harvard School of Public Health (Gerster, 1997).

Neben antioxidativen Effekten wurden in einer Humanstudie mit 30 Probanden, ab einer Dosis von 500 mg/Tag, auch prooxidative Effekte des Vitamin C von Podmore et al. (1998b) gefunden. Inwieweit diese Effekte gesundheitlich relevant sind, ist nicht bekannt. In wässriger Lösung hat Vitamin C im Zusammenwirken mit Lipidhydroperoxiden, die z.B. bei der Einwirkung freier Radikale auf ungesättigte Fettsäuren entstehen zu elektrophilen Verbindungen geführt, die als genotoxisch gelten (Lee et al., 2001). Ob der gezeigte Reaktionsablauf jedoch im menschlichen Körper möglich ist, und welche Bedingungen dafür Voraussetzung sind, lässt sich nicht angeben.

Vitamin C begünstigt die Eisenaufnahme im Darm. Für Personen mit hereditärer Hämochromatose ergibt sich daher ein Risiko der Eisenüberladung unter Vitamin-C-Supplementation (McLaran et al., 1982).

17.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Die klinisch manifesten Vitamin-C-Mangelkrankungen (wie der Skorbut des Erwachsenen bzw. die Moeller-Barlow-Krankheit des Kindes) entwickeln sich schleichend innerhalb mehrerer Monate aus dem Zustand des latenten Vitamin-C-Mangels (BGA, 1992). Als Ursache für Vitamin-C-Hypovitaminosen kommt vor allem eine unzureichende Zufuhr, wie sie durch Mangel- oder Fehlernährung bzw. längerandauernde Resorptionsstörungen als Begleiterscheinung von Magen- und Darmerkrankungen auftreten können, in Frage.

In Schwangerschafts- und die Stillzeiten, durch regelmäßiges Rauchen sowie in Rekonvaleszenzzeiten nach Operationen und Krankheiten ist der Bedarf an Vitamin C erhöht.

Als klinischer Nachweis eines manifesten Vitamin-C-Mangelzustandes gilt eine Plasmakonzentration unterhalb von 10 µmol/L (0,17 mg/dl). Unspezifische Frühsymptome treten bereits bei Plasmakonzentrationen um 20 µmol/L auf und äußern sich als verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, erhöhte Erschöpfbarkeit und Reizbarkeit. Bei andauernder Unterversorgung kommt es zu erhöhten Kapillarfragilität, zu verminderter Infektesistenz, zu Gingivitis und zu flächigen Schleimhaut- und Hautblutungen (BGA, 1992).

Klinisch relevanter Vitamin-C-Mangel lässt sich in der Bundesrepublik nur noch in Einzelfällen beobachten, da eine ernährungsbedingte Unterversorgung selten ist. Obwohl in der VERA-Studie keine unterversorgte Gruppe identifiziert werden konnte, zeichnete sich dennoch bei Männern über 55 Jahren eine höhere Prävalenz (14%) niedrigerer Plasmaspiegel unterhalb des Referenzwertes ab. Weiterhin fällt die Gruppe der Männer zwischen 35 und 44 Jahren durch eine erhöhte Prävalenz (17,4%) niedrigerer Vitamin-C-Plasmagehalte (<36,8 µmol/L) auf (Heseker et al., 1992).

Die Beobachtungen werden nicht als geschlechtsspezifische bzw. altersbedingte natürliche Unterschiede interpretiert, sondern stehen in klarem Zusammenhang mit der Ernährungsweise und dem Zigarettenkonsum. Der durch hohen Zigarettenkonsum bedingte zusätzliche Vitamin-C-Bedarf liegt bei 40 mg täglich.

Weitere Zielgruppen mit erhöhtem Vitamin-C-Bedarf sind die Gruppen der schwangeren Frauen und stillenden Mütter. Der Plasmaspiegel von schwangeren Frauen fällt während der Schwangerschaft ab, während der fetale Plasmaspiegel etwa 50% höher als der mütterliche liegt (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Der durch den Fetus bedingten Abnahme des mütterlichen Vitamin-C-Körperpools empfiehlt die DGE durch eine tägliche zusätzliche Aufnahme von 10 mg zu begegnen. Für stillende Mütter wird von einem täglichen Verlust von 50 mg Vitamin C mit 750 ml Muttermilch ausgegangen, der durch zusätzliche Zufuhr über die Ernährung wieder auszugleichen ist.

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Vitamin C weisen darauf hin, dass im Durchschnitt die empfohlene Vitamin-C-Zufuhrmenge von 100 mg pro Tag deutlich überschritten wird, wenngleich es Männer wie Frauen gibt, die weniger als empfohlen aufnehmen. Die durchgeführten Plasmauntersuchungen bestätigen, dass über 75% der Bevölkerung Vitamin-C-Plasmaspiegel aufweisen, die im Bereich der Nierenschwelle liegen. Bei etwa 6,7% der Bevölkerung, insbesondere bei älteren Männern und Rauchern, zeichnet sich ein geringes Risiko einer Unterversorgung ab (Kategorie 3/4).

17.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Hypervitaminosen sind für Vitamin C nicht bekannt. Begleiterscheinungen des Verzehr sehr hoher Dosen sind eine ansteigende Oxalat-Exkretion mit dem Risiko zur Nierensteinbildung, eine zunehmende Harnsäure-Exkretion, potentielle prooxidative Effekte, erhöhte Eisenabsorption und säurebedingte Zahnschmelzkorrosion (FNB, 2000).

Zu den Risikogruppen für eine über den empfohlenen Bedarf hinausgehende Aufnahme von Vitamin C gehören Menschen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (Thalassämie, Hämochromatose und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel) und Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie (durch intestinale Hyperabsorption von Oxalat oder sekundärer Gicht) (FNB, 2000).

17.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Vitamin C

Das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) hat als LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) einen Wert von 3000 mg/Tag festgelegt und daraus für Erwachsene (19 Jahre und älter) einen UL (Tolerable Upper Intake Level) von 2000 mg/Tag abgeleitet. Für Kinder von 1-3 Jahre, 4-8 Jahre und 9-13 Jahre beträgt der UL 400, 650 und 1200 mg/Tag. Für Jugendliche von 14-18 Jahre wurde ein UL von 1800 mg/Tag festgelegt. Die Nebenwirkungen, auf denen die Ableitung des ULs beruht, sind osmotisch bedingte Diarrhöe und gastrointestinale Störungen (FNB, 2000). Der Nordic Council of Ministers (Food) hat dagegen für Vitamin C einen Upper Safe Intake Level für Erwachsene von 1000 mg vorgeschlagen (Nordic Council, 2001). Der wissenschaftliche Ausschuss für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien der EFSA als (Nachfolger des SCF) konnte wegen mangelnder Daten über die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen hohen Dosen an Vitamin C und beobachteten Effekten bei Erwachsenen, Kindern und älteren Menschen bisher keinen UL für Vitamin C ableiten. Aufgrund der vorhandenen Studien hält der Ausschuss den täglichen Verzehr von Vitamin C-Supplementen bis zu 1g pro Tag für sicher (EFSA). Auch die Sachverständigenkommission des Vereinigten Königreichs über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat unter dem Gesichtspunkt der maximalen Verträglichkeit einen so genannten Guidancelevel für Nahrungsergänzungsmittel von 1000 mg empfohlen. Wegen unzureichender Daten sah sich dieses Gremium nicht in der Lage, einen UL für die Gesamtaufnahme abzuleiten (Food Standards Agency, 2003). Es besteht insbesondere Unklarheit, ab welcher genauen Dosis über 1000 mg gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten. So litten in einer kleinen placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bereits bei einer Dosis von 2000 mg 2 von 9 gesunden Probanden an einer osmotisch bedingten Diarrhöe (Johnston et al., 1992). Auch ist noch unklar,

ob potentielle prooxidative Wirkungen von Vitamin C für die gesunde Bevölkerung relevant sind (EFSA, 2004; Halliwell, 1996).

Aus der Sicht des BfR besteht eine Unsicherheit bei der Ableitung sicherer Gesamttageszufuhren von Vitamin C. Ein LOAEL wurde bisher nur unter Berücksichtigung der gastrointestinalen Nebenwirkungen, nicht jedoch anderer gesundheitlich relevanter Gefährdungspotentiale abgeleitet. Bei letzteren bestehen noch erhebliche Wissenslücken hinsichtlich der Dosis-Wirkungsbeziehungen und Kausalität. Folgende Gründe sprechen deshalb dafür, dass sich Höchstmengen für die Verwendung von Vitamin C in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Lebensmitteln aus Vorsorgegründen an der integrierten Betrachtung von empfohlener Zufuhr, Bioverfügbarkeit, renaler Ausscheidungsschwelle und der Sättigung der immunkompetenten Zellen im Blutplasma und nicht an toxikologischen Erwägungsgründen orientieren sollten:

Turnover und Ausscheidungsstoffwechsel: Mit einer täglichen Dosis von 150 mg Vitamin C wird die Sättigungskonzentration des Blutplasmas von etwa 80 $\mu\text{mol/L}$ (1,4 mg/dl) erreicht (Halliwell, 2000). Die neutrophilen Leukozyten sind bereits mit einer täglichen Dosis von 100 mg bei einer Konzentration von 1,3 $\mu\text{mol/L}$ (0,023 mg/ml) gesättigt. Oberhalb einer Plasmakonzentration von 45 $\mu\text{mol/L}$ (0,8 mg/dl) wird zunehmend die Rückresorptionskapazität der Niere überschritten (Bässler et al., 2002). Ab einer tägliche Zufuhr von 200 mg/Tag und darüber steigt die Ausscheidung von Vitamin C in den Urin sprunghaft an (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Bei einem Plasmaspiegel um 50 $\mu\text{mol/L}$ (0,88 mg/dl) wird ein metabolischer Turnover von rund 50 mg/Tag gemessen. Der gesättigte Körperpool von 3 g lässt sich rein rechnerisch mit täglichen Zufuhren von 100 mg aufrechterhalten.

Substitution und Bedarfsdeckung: Zur Substitution von Fehlernährung und zur Sicherung der Bedarfsdeckung sind Tagesdosen von 100-150 mg täglich ausreichend (Blanchard et al., 1997). Diese Mengen schließen den erhöhten Bedarf von Schwangeren, Stillenden und Rauchern bereits ein. Auch die Sicherung der zellulären Immunabwehr sind in diesen Bedarfswerten bereits berücksichtigt.

Der vom FNB bestimmte UL für Erwachsene (19 Jahre und älter) von 2000 mg Vitamin C täglich erscheint wegen des Risikos einer erhöhten Oxalatausscheidung bei prädisponierten Personen zu hoch. Bei der vorhandenen Unsicherheit sollten aus der Sicht des BfR diese Risikogruppen unbedingt berücksichtigt werden.

Eine über den ernährungsphysiologischen Bedarf (100 mg/Tag für Erwachsene; 150 mg/Tag für Raucher) weit hinausgehende Vitamin-C-Zufuhr in hohen Einzeldosen zwecks Beeinflussung verschiedener Krebserkrankungen, sowie anderer mit dem Antioxidanzienstatus möglicherweise assoziierter Erkrankungen, ist wissenschaftlich umstritten. Interventionsstudien mit hohen Supplementdosen an Vitamin C haben bisher keinen positiven Effekt auf Krebs- und Herz/Kreislaufkrankheiten erkennen lassen (Blanchard et al., 1997; Byers und Guerrero, 1994; Mayne, 1997; Podmore et al., 1998a). Aufgrund der Pharmakokinetik besteht auch keine Begründung für Mengen über 200 mg (Blanchard et al., 1997; Levine et al., 1999; Loria et al., 2000). Gramm-Dosen lassen sich daher nur als individuelle therapeutische Maßnahmen unter ärztlicher Kontrolle rechtfertigen. Eine Festlegung der Höchstmenge unter Berücksichtigung des Bedarfs, der Bioverfügbarkeit, der renalen Ausscheidungsschwelle und der intrazellulären Sättigung von Immunzellen dient aus Vorsorgegründen auch dem Schutz von empfindlichen Individuen und erspart Warnhinweise.

17.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin C in Nahrungsergänzungsmitteln

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Beibehaltung des vom BgVV vorgeschlagenen Höchstwertes von **225 mg** Vitamin C pro Tagesverzehrsmenge Nahrungsergänzungsmittel (BgVV, 1998).

Vorteile: Mit der bisherigen Praxis sind keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Gesundheitliche Risiken sind für den Verbraucher nicht zu erwarten und die Abgrenzung der Nahrungsergänzungsmitteln von Vitamin-C-haltigen Arzneimitteln zum Therapieren von Mangelzuständen (Tagesdosis ab 225 mg) bleibt eindeutig. Warnhinweise sind nicht erforderlich.

Nachteile: Die Höchstmenge basiert nicht auf einer quantitativen Risikoabschätzung, sondern orientiert sich an der integrierten Betrachtung von empfohlener Zufuhr, Bioverfügbarkeit, renaler Ausscheidungsschwelle und der Sättigung der immunkompetenten Zellen im Blutplasma.

b) Festlegung der zulässigen Tagesdosis auf 430 mg anhand des UL von 2000 mg/Tag des amerikanischen FNB unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Berechnung

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Aufnahmemenge (TL) von **Vitamin C** mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die vorgeschlagene Berechnung vorgenommen, so ergibt sich folgender Wert für **Erwachsene**:

$$\frac{2000 \text{ mg} * (\text{UL}) - 282 \text{ mg} (\text{DINF})}{4 (\text{MEF})} = 429,5 \text{ mg} (\text{TL})$$

* FNB, 2000

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Vorteile: Für den Verbraucher sind keine gesundheitlichen Gefährdungen ersichtlich. Diese abgeleitete tolerierbare Dosis liegt unter der für normale und gesunde Erwachsene als sicher erachteten Schwelle von 1000 mg, ab der die Oxalat- und Uratausscheidung und damit das Risiko der Nierensteinbildung ansteigt.

Nachteile: Dieser Wert gilt nur für Erwachsene. Für Kinder und Jugendliche würden sich analog den ULs entsprechend niedrigere Höchstmengen ableiten. Besonders empfindliche Risikogruppen wie Patienten mit Hämochromatose, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, primärer und sekundärer Hyperoxalurie oder Nierenerkrankungen wären gefährdet.

17.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Vitamin C in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gemäß Vitaminverordnung ist eine Anreicherung von Vitamin C zu Lebensmitteln erlaubt, ohne dass an dieser Stelle explizit Obergrenzen genannt werden.

Vorteile: Es sind keine gesundheitlichen Vorteile erkennbar.

Nachteile: Angereicherte Lebensmittel werden in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrmenge verzehrt, so dass infolge Kumulierung je nach Lebensmittelauswahl und Ernährungsgewohnheiten die Vitamin-C-Zufuhr eine Größenordnung erreicht werden kann, die für die genannten Risikogruppen gesundheitlich bedenklich sein könnte.

b) Begrenzung der Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs auf 100 mg Vitamin C in einer Tagesverzehrmenge des Lebensmittels

Vorteile: Die einfache empfohlene Tagesdosis orientiert sich an ernährungsphysiologischen Aspekten sowie am vorbeugenden Gesundheitsschutz, da hierdurch eher als bei zunehmender Anreicherung von Lebensmitteln berücksichtigt wird, dass diese in der Regel unkontrolliert und ohne festgelegte Tagesverzehrmenge verzehrt werden.

Nachteile: Es sind keine gesundheitlichen Nachteile erkennbar.

Für Vitamin C besteht nach Einschätzung des BfR bei der Anreicherung von Lebensmitteln auf Grund der fäkalen und renalen Ausscheidung von Überschüssen ein mäßiges gesundheitliches Risiko für den Verbraucher. Es wird empfohlen, sich bei der Festlegung von Höchstmengen am tatsächlichen Versorgungsgrad der Bevölkerung, an der physiologischen Ausscheidungsschwelle und dem empfohlenen Tagesbedarf zu orientieren. Für die Obergrenzen in Nahrungsergänzungsmitteln favorisiert das BfR die Option a) (225 mg/Tagesverzehrmenge) und für die Anreicherung von Lebensmitteln die Option b) (100 mg/Tagesverzehrmenge).

17.5 Wissenslücken

- Es fehlen Daten von Kindern und Jugendlichen über die Aufnahme von Vitamin C aus Nahrungsergänzungsmitteln, um deren Beitrag zur Vitamin-C-Versorgung abschätzen zu können.
- Unsicherheiten bei der Ableitung des LOAEL bzw. NOAEL aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen beruhen z.T. auf fehlenden systematischen Toleranzstudien mit ausreichender Probandenzahl.
- Die klinische Relevanz von anderen diskutierten Nebenwirkungen, wie die Gefahr der Bildung von Nierensteinen oder der möglichen prooxidativen Wirkungen bei bestimmten Risikogruppen, bedarf einer weiteren Abklärung.
- Auswirkung der Anreicherungspraxis und des Supplementangebotes auf die tatsächliche Zufuhr von Vitamin C.

17.6 Literatur

Bässler K-H, Grün E, Loew D, Pietrzik K (2002) Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.

BGA (1992) Monographie: Vitamin C (Berichtigung). BAnz vom 29.10.1992.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV. September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Blanchard J (1991) Depletion and repletion kinetics of vitamin C in humans. *J. Nutr.* 121: 170-176.

Blanchard J, Toze TN, Rowlan M (1997) Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1165-1171.

BPI (2000) Fachinformationen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (Stand Mai 2000).

Brown KM, Morrice PC, Duthie GG (1997) Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 496-502.

Byers T, Guerrero N (1995) Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 1385S-1392S.

Cameron E, Campbell A (1974) The ortho-molecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high dose ascorbic supplements in advanced human cancer. *Chem. Biol. Interact.* 9: 285-315.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ (1996) A prospective study of the intake of vitamins C and B₆, and the risk of kidney stones in men. *J. Urol.* 155: 1847-1851.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ (1999) Intake of vitamins B₆ and C and the risk of kidney stones in women. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10: 840-845.

DGE (Hrsg.) (2000) Ernährungsbericht 2000. Frankfurt/Main.

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.

EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin C. *The EFSA Journal* 59: 1-21.

FNB (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC.

Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003.

Gerster H (1997) No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. *Ann. Nutr. Metab.* 41: 269-282.

Halliwell B (1996) Vitamin C: Antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic. Res.* 25: 439-454.

Halliwell B (2000) Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *Am J. Clin. Nutr.* 72: 1082-1087.

Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler,

HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Jacob RA, Sotoudeh G (2002) Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr. Clin. Care* 5: 66-74.

Jakubke HD, Jeschkeit H (Hrsg.) (1975) Brockhaus Biochemie. Brockhaus-Verlag, Leipzig.

Johnston CS (1999) Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level for vitamin C. *Nutr. Rev.* 57: 71-77.

Johnston CS, Retrum KR, Srilakshmi JC (1992) Antihistamine effects and complications of supplemental vitamin C. *J. Am. Diet. Assoc.* 92: 988-989.

Lee SH, Oe T, Blair IA (2001) Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science* 293: 1993-1995.

Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR (1996) Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 3704-3709.

Levine M, Rumsey S, Daruwala R, Park JB, Wang Y (1999) Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 281: 1415-1423.

Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, Whelton PK (2000) Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J. Clin. Nutr.* 72: 139-145.

MacDonald L, Thumser AE, Sharp P (2002) Decreased expression of the vitamin C transport SVCT 1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br. J. Nutr.* 87: 97-100.

Mayne ST (1997) Antioxidant nutrients and cancer incidence and mortality: an epidemiologic perspective. *Adv. Pharmacol.* 38: 657-675.

McLaran CJ, Bett JHN, Nye JA, Halliday JW (1982) Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis - Rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Aust. N.Z. J. Med.* 12:187-188.

Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin.

Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen 2001, TemaNord 2001: 519.

Podmore IA, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J (1998b) Does vitamin C have a pro-oxidant effect? *Nature* 395: 232.

Podmore IA, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J (1998a) Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 392: 559.

SCF (1993) Nutrient and Energy Intakes for the European Community.

Shane B (1997) Vitamin C pharmacokinetics: It's déjà vu all over again. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1061-1062.

Urivetsky M, Kessarar D, Smith AD (1992) Ascorbic acid overdosing: a risk for calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Urol.* 147: 1215-1218.

Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE (1994) Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J. Urol.* 151: 834-837.

18 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehungen zwischen der empfohlenen Aufnahmemenge (RDA) und LOAEL, NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen	16
Abbildung 2: Gliederung der Risikobewertung zur Ableitung von Höchstmengen in Einzellebensmitteln	18
Abbildung 3: (nach Heinonen und Albanes, 1994; Omenn et al., 1996; Heart Protection Study Collaboration Group, 2002)	53
Abbildung 4: Folatstoffwechsel	172

19 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Versorgungskategorien unter Berücksichtigung der Aufnahme bzw. des Versorgungsstatus	18
Tabelle 2: Verschiedene Grade der Wahrscheinlichkeit, dass ein Nährstoff zu unerwünschten Wirkungen führt	19
Tabelle 3: Übersicht über die Einteilung der Vitamine und Mineralstoffe in Versorgungs- und Risikokategorien	23
Tabelle 4: Vorgeschlagene Höchstmengen für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis	24
Tabelle 5: Vorgeschlagene Höchstmengen zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitaminen und Mineralstoffen bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels	25
Tabelle 6: Zufuhrempfehlungen für Vitamin A	31
Tabelle 7: Retinolzufuhr aus der normalen Nahrung und Auswirkung einer Supplementierung mit 800 µg Retinol pro Tag	45
Tabelle 8: Retinolzufuhr aus der normalen Nahrung und Auswirkung einer Supplementierung mit 400 µg Retinol pro Tag	45
Tabelle 9: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin E-Zufuhr	90
Tabelle 10: Empfohlene Thiaminzufuhr	121
Tabelle 11: Tägliche Thiaminzufuhr in Deutschland	122
Tabelle 12: Empfohlene Riboflavinzufuhr	133
Tabelle 13: Tägliche Riboflavinzufuhr in Deutschland	134
Tabelle 14: Zufuhrempfehlungen für Niacin	145
Tabelle 15: Empfohlene Zufuhr von Vitamin B ₆	157
Tabelle 16: Vitamin-B ₆ -Gehalte in Lebensmitteln (Heseker, 1997)	158
Tabelle 17: Tägliche Vitamin-B ₆ -Zufuhr in Deutschland	159
Tabelle 18: Tolerable Upper Intake Level (UL) von Vitamin B ₆	161
Tabelle 19: Empfohlene Zufuhr für Folsäure	173
Tabelle 20: Schätzwerte für eine angemessene Biotinzufuhr	201
Tabelle 21: Zufuhrempfehlungen und Bevölkerungsreferenzwerte für Vitamin B ₁₂	214
Tabelle 22: Zufuhrempfehlungen und Bevölkerungsreferenzwerte für Vitamin C	228

Bereits erschienene Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft

- 01/2004 Herausgegeben von L. Ellerbroek, H. Wichmann-Schauer, K. N. Mac
Methoden zur Identifizierung und Isolierung von Enterokokken und deren
Resistenzbestimmung
€ 5,-
- 02/2004 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2002
€ 15,-

Die Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft sind erhältlich beim:

Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Fax: 030-8412 4970
E-Mail: pressestelle@bfr.bund.de