

## Stellungnahme 31/2025

doi <https://doi.org/10.17590/20250903-104032-0>

3. September 2025

### **Einnahme hoher Einzeldosen Vitamin D über Nahrungsergänzungsmittel im Abstand von Tagen oder Wochen birgt gesundheitliche Risiken**

Wirkung von Kombinationspräparaten mit hochdosiertem Vitamin D und K2 kaum untersucht

→ Änderung am 29. Oktober 2025: Im Abschnitt 3.1.1.2 wurde die Zulassung von synthetisch hergestelltem Vitamin K2 unter der Novel Food-Verordnung ergänzt.

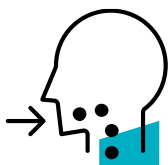
#### In Kürze

- Nahrungsergänzungsmittel (NEM) mit Vitamin D werden im Handel in unterschiedlicher Dosierung angeboten. Erhältlich sind auch Präparate, bei denen im Abstand von mehreren Tagen bis Wochen sehr hohe Einzeldosen („Bolusdosen“) Vitamin D eingenommen werden sollen. Einige Präparate enthalten zusätzlich Vitamin K2.
- Bei hohen Bolusdosen Vitamin D (z. B. 500 Mikrogramm (µg) alle 20 Tage) können im Blut Vitamin D-Konzentrationen erreicht werden, die Studien zufolge gesundheitliche Risiken mit sich bringen, insbesondere bei Personen, die bereits sehr gut mit Vitamin D versorgt sind.
- Untersuchungen haben gezeigt, dass sich bei Einnahme sehr hoher Vitamin D-Bolusdosen zum Beispiel das Risiko von Stürzen und von Knochenbrüchen erhöhen kann. In anderen Studien wurden zwar (bei zum Teil niedrigeren Dosierungen) keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen, aber auch kein gesundheitlicher Nutzen festgestellt.
- Nach Ansicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) ist bei Nahrungsergänzungsmitteln, die in bestimmten zeitlichen Abständen als Bolusdosis eingenommen werden sollen, zudem problematisch, dass sich das Risiko von Einnahmefehlern erhöht. So können diese versehentlich häufiger eingenommen werden als vorgesehen, z. B. täglich statt alle 20, 10 oder 7 Tage. Damit steigt das Risiko gesundheitlicher Beeinträchtigungen.
- Das BfR empfiehlt im Bedarfsfall ein Präparat mit geringerer Dosierung täglich einzunehmen. Als Höchstmenge in NEM empfiehlt das BfR nicht mehr als 20 µg Vitamin D

pro Tagesdosis, da dadurch langfristig auch unter Berücksichtigung weiterer Vitamin D-Quellen keine gesundheitlichen Risiken zu erwarten sind. Bolusdosen mit Vitamin D und Vitamin K sollten nur auf ärztliche Anweisung und unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden.

- Die vorliegende Stellungnahme bewertet die Einnahme hoher Bolus-Dosen Vitamin D über Nahrungsergänzungsmittel. Arzneimittel mit Vitamin D in unterschiedlichen Dosierungen und mit unterschiedlichen Anwendungsschemata, die bei bestimmten Erkrankungen, zur Vorbeugung von Erkrankungen oder bei Mangelzuständen ärztlich verschrieben werden können, sind nicht Gegenstand dieser Stellungnahme.
- Nahrungsergänzungsmittel sind rechtlich gesehen Lebensmittel. Anders als Arzneimittel durchlaufen Nahrungsergänzungsmittel kein behördliches Zulassungsverfahren.

#### Wie gelangen Bolusdosen Vitamin D und K in den Körper?



Die Aufnahme hoher Bolusdosen Vitamin D und K2 erfolgt **oral**, zum Beispiel durch die Einnahme entsprechend hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel.

#### Gibt es einen gesundheitlichen Richtwert?



Die Tolerierbare Tageshöchstmenge („*Tolerabel Upper Intake Level*“, UL) für die Aufnahme von Vitamin D aus allen Quellen beträgt für Erwachsene **100 Mikrogramm (µg) pro Tag**. Diese Menge kann täglich ein Leben lang aufgenommen werden, ohne dass gesundheitliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

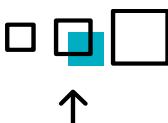
Die Tageshöchstmenge ist auf die Einnahme von hohen Bolusdosen allerdings **nicht anwendbar**, da diese eben nicht täglich, sondern im Abstand mehrerer Tage oder Wochen eingenommen werden sollen.

#### Besteht ein gesundheitliches Risiko?



In mehreren Studien gingen die Vitamin D-Spiegel im Blut, die durch die Gabe hoher Bolusdosen erreicht werden können, mit einem erhöhten Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen einher.

#### Wie ist die Qualität der Datenlage?



Die Qualität der Datenlage ist **mittel**. Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich. So fehlen z. B. Erkenntnisse zur kombinierten Bolusgabe von Vitamin D und Vitamin K2. Auch gibt es nicht zu allen im Handel erhältlichen spezifischen Dosierungen von Vitamin D und K2 wissenschaftliche Studien.



Das BfR hat Höchstmengenvorschläge für Vitamin D und Vitamin K2 (wie auch für alle anderen Vitamine und Mineralstoffe) erarbeitet, die als Grundlage für **gesetzliche** Höchstmengen verwendet werden können. Derzeit erarbeitet die Europäische Kommission EU-weite Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.



**Produzenten** können bereits jetzt die BfR-Empfehlungen für Höchstmengen für Vitamine in Nahrungsergänzungsmitteln berücksichtigen.

NEM, die Vitamin K enthalten, sollten einen Hinweis tragen, der besagt, dass Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, vor der Einnahme ärztlichen Rat einholen sollen.



**Verbraucherinnen und Verbraucher** können auf die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit hohen Bolusdosen Vitamin D verzichten. Das BfR empfiehlt im Bedarfsfall ein Präparat mit geringerer Dosierung täglich einzunehmen (empfohlene Höchstmenge in NEM: 20 µg Vitamin D pro Tagesdosis).

Patientinnen und Patienten, die orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (Vitamin-K-Antagonisten) einnehmen, wird geraten, ihre Vitamin K-Zufuhr möglichst konstant zu halten und Vitamin K-haltige NEM nur unter ärztlicher Kontrolle zu verwenden.

## 1 Gegenstand der Bewertung

In der vorliegenden Stellungnahme hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) untersucht, ob die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) mit hohen Bolusdosen Vitamin D, auch in Kombination mit hohen Dosen Vitamin K2, in größeren zeitlichen Abständen gesundheitliche Risiken mit sich bringt. Es wurden verschiedene Dosierungen von im Handel erhältlichen Produkten bewertet:

1. Vitamin D3 mit einer Verzehrempfehlung von 175 µg jeden 7. Tag.
2. Vitamin D3 + Vitamin K2 in Kombination als Bolusgabe mit einer Verzehrempfehlung von 250 µg Vitamin D3 und 200 µg Vitamin K2 jeden 10. Tag.
3. Vitamin D3 + Vitamin K2 in Kombination als Bolusgabe mit einer Verzehrempfehlung von 500 µg Vitamin D3 und 200 µg Vitamin K2 jeden 20. Tag.

## 2 Ergebnis

Zur Supplementierung von Vitamin D gibt es NEM, die täglich eingenommen werden sollen, aber auch solche, bei denen die Einnahme hoher Dosen als Bolus in wöchentlichen, monatlichen oder anderen Zeitintervallen vorgesehen ist. In mehreren Studien wurde die

Wirksamkeit von täglichen Vitamin D-Dosen im Vergleich zu Bolusgaben im Hinblick auf die Aufrechterhaltung optimaler Vitamin D-Spiegel und gesundheitliche Endpunkte untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und hängen von der untersuchten Population und dem jeweiligen Dosierungsschema ab.

Mit Blick auf die bewerteten Dosierungen und Einnahmeschemata lässt sich feststellen, dass keine Studien identifiziert werden konnten, in denen die gesundheitlichen Effekte von 175 µg Vitamin D alle sieben Tage oder von 250 oder 500 µg Vitamin D und 200 µg Vitamin K<sub>2</sub> mit den vorgesehenen Einnahme-Zeitintervallen von 10 oder 20 Tagen untersucht wurden. Für die Risikobewertung wurden daher pharmakokinetische Aspekte des Vitamin D-Metabolismus sowie Ergebnisse aus Humanstudien herangezogen, in denen Bolusgaben von Vitamin D in Zeitintervallen gegeben wurden, die den hier bewerteten relativ nahekamen. Aus diesen Studien kann folgendes geschlussfolgert werden, wobei Unsicherheiten bestehen, ob die daraus abgeleiteten gesundheitlichen Effekte auch durch die hier bewerteten Dosierungen und zeitlichen Intervalle der Einnahme induziert werden würden:

Unter Berücksichtigung einer Halbwertszeit der Vitamin D-Speicherform 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D) von mehr als 20 Tagen könnte eine Bolusgabe von **500 µg (20.000 IE) Vitamin D<sub>3</sub> jeden 20. Tag** bei Personen, die mehr als gut mit Vitamin D versorgt sind, d. h. 25-OH-D-Spiegel oberhalb von 70 nmol/l bzw. 28 ng/ml aufweisen, zu einer Erhöhung der 25-OH-D-Serumwerte in einen Bereich von 100 Nanomol (nmol)/ Liter (l) (40 Nanogramm (ng)/ml) beitragen. Serumwerte von 25-OH-D oberhalb von 100 nmol/l waren in Interventions- und Beobachtungsstudien mit negativen gesundheitlichen Effekten und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.

Durch eine Einnahme von **250 µg (10.000 IE) Vitamin D jeden 10. Tag oder 175 µg (7.000 IE) Vitamin D jeden 7. Tag** würden mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Serumspiegel in Höhe von 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht werden. Daher besteht bei diesen Dosierungs- /Einnahmeschemata ein geringeres Risiko für unerwünschte gesundheitliche Effekte, wie z. B. das Auftreten einer Hypercalcämie.

Unabhängig von den Einnahmeintervallen sind durch hohe Bolusgaben von Vitamin D starke Schwankungen der Serumspiegel der Ausgangssubstanz Cholecalciferol zu erwarten, was möglicherweise mit unerwünschten Effekten wie u. a. der Beeinträchtigung der Induktion immunologisch wirksamer Substanzen einhergehen kann.

Es liegen zurzeit keine Kenntnisse darüber vor, welche gesundheitlichen Effekte sich aus einer kombinierten Bolusgabe von Vitamin D und 200 µg Vitamin K<sub>2</sub> ergeben könnten. Auch wenn die verfügbaren Studien für ein geringes gesundheitliches Risiko von Vitamin K<sub>2</sub> für die gesunde Allgemeinbevölkerung sprechen, hat Vitamin K<sub>2</sub> eine etwa 3,5-fach höhere Potenz als Vitamin K<sub>1</sub>, den therapeutischen Effekt oraler Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (Vitamin-K-Antagonisten) abzuschwächen. Patienten unter einer solchen medikamentösen Therapie wird geraten, ihre Vitamin K-Zufuhr möglichst konstant zu halten und Vitamin K-haltige NEM nur unter ärztlicher Kontrolle zu verwenden. Insbesondere starke Schwankungen der Vitamin K-Zufuhr – wie sie durch ein NEM mit 200 µg Vitamin K<sub>2</sub> alle 10 oder 20 Tage erfolgen würden – bedeuten also für diese Personengruppe ein hohes gesundheitliches Risiko. Um dieses Risiko zu mindern, empfiehlt das BfR für Vitamin K<sub>2</sub> in NEM (für Personen ab 15 Jahren) eine Höchstmenge von 25 µg pro Tagesverzehrsempfehlung. Auch sollten NEM, die Vitamin K enthalten, grundsätzlich einen Hinweis tragen, der besagt, dass Personen, die

gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, vor der Einnahme ärztlichen Rat einholen sollen.

Es sind weitere Studien erforderlich, um die (Langzeit-)Wirkungen von Supplementen mit Vitamin K2 in Form von Menachinon 7 (MK-7) bei Gesunden, allein oder in Kombination mit Vitamin D, zu untersuchen. Insbesondere werden dringend weitere klinische Daten über das Zusammenwirken von Vitamin D und Vitamin K2 bzw. MK-7 im Stoffwechsel benötigt, bevor eine zuverlässige Risikobewertung über die Kombination von hochdosiertem Vitamin D und Vitamin K2 durchgeführt werden kann.

Abschließend sei hier darauf hingewiesen, dass NEM, die in intermittierenden Zeitintervallen eingenommen werden sollen, ein hohes Risiko für eine nicht bestimmungsgemäße Verwendung bergen. In Abhängigkeit von der Dosis sowie des Einnahmeintervalls ist eine Fehlanwendung der Produkte mit einem hohen Risiko für schwere unerwünschte gesundheitliche Effekte verbunden. Aus Sicht des BfR sollten Vitamin D- und K2-Bolusgaben nur auf ärztliche Anweisung und unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Dies erscheint bei NEM schwer umsetzbar, weshalb die Produkte, insbesondere das am höchsten dosierte (500 µg (20.000 IE) Vitamin D3 jeden 20. Tag), durch die mögliche Fehlanwendung ein hohes gesundheitliches Risiko bergen.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Risikobewertung**

##### **3.1.1 Gefahrenidentifizierung**

###### **3.1.1.1 Vitamin D**

Vitamin D bezeichnet eine Gruppe von über 50 Metaboliten, die über eine komplexe Kaskade enzymatischer und nicht-enzymatischer Reaktionen aus Cholesterin entstehen (Alonso et al., 2023). Die einzelnen Metabolite unterscheiden sich dabei stark in ihren Plasmakonzentrationen und biologischen Aktivitäten. Cholecalciferol (Vitamin D3) und Ergocalciferol (Vitamin D2) sind die beiden Hauptformen von Vitamin D. Vitamin D3 wird hauptsächlich in der menschlichen Haut unter Einwirkung von Sonnenlicht synthetisiert oder stammt aus tierischen Quellen, wie z. B. fettem Fisch oder Eigelb. Im Gegensatz dazu wird Vitamin D2 ausschließlich aus der pflanzlichen Nahrung, wie z. B. aus Pilzen, aufgenommen. Insgesamt trägt die übliche Ernährung nur zu 10 bis 20 % zur Vitamin D-Versorgung des Menschen bei (Holick, 2007; Linseisen et al., 2011). Höhere Zufuhrmengen sind durch NEM möglich.

Über die Nahrung aufgenommenes Vitamin D wird im Dünndarm resorbiert, in Chylomikronen eingebaut und über das lymphatische System in den Blutkreislauf abgegeben. Als fettlösliches Vitamin kann Vitamin D in Fettzellen gespeichert und wieder freigesetzt werden. Im Blutkreislauf werden Vitamin D3 (Cholecalciferol) und D2 (Ergocalciferol) an Vitamin D-bindendes-Protein (VDBP) gebunden und zur Leber transportiert. Dort werden sie durch die Cytochrom P450 Enzyme CYP2R1 (mikrosomal) und CYP27A1 (mitochondrial) am Kohlenstoffatom 25 hydroxyliert, wodurch 25-Hydroxyvitamin D (25-OH-D) – auch als Calcidiol bezeichnet – entsteht (Alonso et al., 2023), das ebenfalls an VDBP gebunden wird. 25-OH-D ist der häufigste Metabolit im Körper, der als Speicherform des Vitamin D gilt und die Vorstufe des biologisch aktiven Vitamin D (1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D) – auch als Calcitriol bezeichnet – darstellt. Das in der Niere produzierte 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D wirkt als endokriner Modulator der

Calciumhomöostase (Prentice et al., 2008). Dieser aktive Metabolit steigert den Serum-Calciumspiegel, indem er die Calciumresorption aus dem Dünndarm erhöht, die Ausscheidung aus der Niere verringert sowie Calcium aus den Knochen mobilisiert (DiGirolamo et al., 2012; Holick, 2007).

Cholecalciferol wird aber nicht nur in die Leber, sondern in alle Körpergewebe transportiert. Die Aufnahme von Cholecalciferol in verschiedene Zelltypen soll leichter erfolgen als die von 25-OH-D, da Cholecalciferol weniger stark an das VDBP gebunden ist (Hollis und Wagner, 2013). Darüber hinaus enthalten die meisten Gewebe sowohl die 25-Hydroxylase als auch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase, so dass der aktive Metabolit 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D auch extra-renal produziert werden kann, wo er hauptsächlich autokrin oder parakrin wirkt und im Allgemeinen nicht in den Kreislauf gelangt (Alonso et al., 2023; Hansdottir et al., 2008; Hollis und Wagner, 2013; Prentice et al., 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass die Induktion einiger immunologisch wirksamer Substanzen, wie z. B. der Cathelicidine<sup>1</sup>, von der regelmäßigen Zufuhr von resorbierbarem Cholecalciferol abhängig sein könnte (Hollis und Wagner, 2013; Mazess et al., 2022).

#### 3.1.1.2 Vitamin K2

Gemäß Anhang II der EU-Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 darf Lebensmitteln einschließlich NEM neben Vitamin K1 auch Vitamin K2 zugesetzt werden. Im Rahmen des Novel Food-Verfahrens wurden dafür von der EU-Kommission sowohl synthetisch als auch mikrobiologisch hergestelltes Vitamin K2, das überwiegend als MK-7, mit einem geringen Anteil an MK-6, vorliegt, mit den in der Entscheidung der Kommission 2009/345/EG<sup>2</sup> und der Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470<sup>3</sup> angegebenen Spezifikationen zugelassen.

#### 3.1.1.3 Synergistische Wirkungen von Vitamin D3 und Vitamin K2

Synergistische Wirkungen von Vitamin D und K2 ergeben sich aus der Tatsache, dass die beiden fettlöslichen Vitamine eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase und der Knochenmineralisierung spielen. So wird durch vermehrte Carboxylierung von Osteocalcin durch Vitamin K verstärkt Calcium in die Knochen eingebaut und durch die Vitamin K-abhängige Carboxylierung des Matrix-GLA-Proteins Calcium in den Gefäßen gebunden. Vitamin D erhöht also den Calciumspiegel im Serum, während Vitamin K den Calciumstrom aus dem Serum in die Knochen fördert (Gröber und Kisters, 2018). Aufgrund der synergistischen Wirkungen von Vitamin D3 und K2 werden die beiden Vitamine häufig zusammen in NEM eingesetzt.

### 3.1.2 Gefahrencharakterisierung

#### 3.1.2.1 Vitamin D

##### **Vitamin D bei täglicher Einnahme**

<sup>1</sup> Cathelicidine sind antimikrobielle Peptide, die von Epithel- und Immunzellen abgesondert werden (Burkes et al., 2019).

<sup>2</sup> 2009/345/EC: Commission Decision of 22 April 2009 authorising the placing on the market of Vitamin K2 (menaquinone) from *Bacillus subtilis natto* as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32009D0345>)

<sup>3</sup> DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2017/2470 DER KOMMISSION vom 20. Dezember 2017 zur Erstellung der Unionsliste der neuartigen Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates über neuartige Lebensmittel (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:02017R2470-20250820>)

Auf die gesundheitlichen Effekte hoher oder exzessiver Vitamin D-Gaben durch die tägliche Einnahme von Supplementen wurde bereits ausführlich in der BfR-Stellungnahme 065/2023 vom 7. Dezember 2023 eingegangen (BfR, 2023). Darin war auch darauf hingewiesen worden, dass die EFSA im Jahr 2023 ihre Risikobewertung und Ableitung eines *Tolerable Upper Intake Level* (UL) für Vitamin D aktualisiert hat (EFSA, 2023). Während in der EFSA-Bewertung aus dem Jahr 2012 zur Ableitung eines UL für Vitamin D die Hypercalcämie als Indikator für Vitamin D-Toxizität zugrunde gelegt wurde (EFSA, 2012), wurde in der aktuellen Bewertung zusätzlich die Hypercalciurie berücksichtigt, da diese früher als die Hypercalcämie auf eine zu hohe Vitamin D-Aufnahme hinweist (EFSA, 2023).

In der aktuellen EFSA-Stellungnahme konnte kein *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) identifiziert werden, sondern nur ein *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL), der auf zwei Studien basiert, in denen die tägliche Gabe von 250 µg Vitamin D in Kombination mit Calcium über ein oder drei Jahre zu einer persistierenden Hypercalciurie führte (Aloia et al., 2018; Billington et al., 2020 beide zit. in: EFSA, 2023). Da kein NOAEL identifiziert werden konnte, wurde der UL unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 2,5 abgeleitet.

Für Erwachsene, einschließlich Schwangeren und Stillenden, sowie für 11- bis 17-jährige Kinder und Jugendliche ergab sich ein UL von 100 µg (4.000 IE) und für 1- bis 10-jährige Kinder von 50 µg (2.000 IE) pro Tag. Für Säuglinge unter sechs Monaten leitete die EFSA einen UL von 25 µg (1.000 IE) pro Tag und für sieben- bis unter zwölfmonatige Säuglinge von 35 µg (1.400 IE) pro Tag ab (EFSA, 2023). Die aktuellen ULs der EFSA unterscheiden sich somit nicht von denen aus dem Jahr 2012.

Per definitionem beschreibt der UL die Menge eines Mikronährstoffs, die im Laufe des Lebens täglich aus allen Quellen zugeführt werden kann, ohne dass daraus eine gesundheitsschädliche Wirkung resultiert (<https://www.efsa.europa.eu/de/glossary/tolerable-upper-intake-level>). Der UL ist daher nicht auf Bolusgaben von Vitamin D anwendbar.

### **Pharmakokinetik von Vitamin D nach Bolusgabe**

#### **a) 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D)**

25-OH-D ist die Speicherform von Vitamin D im Körper und wird in der Leber gebildet (Alonso et al., 2023). Aufgrund der relativ hohen Serumkonzentration im nanomolaren Bereich sowie der langen Halbwertszeit von 25-OH-D (10 bis 40 Tage) (Datta et al., 2017; Jones et al., 2014b) wird 25-OH-D auch als robuster Biomarker zur Bestimmung des Vitamin D-Status angesehen (Alonso et al., 2023). Allerdings kann die Halbwertszeit individuell stark variieren (Datta et al., 2017; Jones et al., 2014b).

Hohe Bolusdosen von Vitamin D führen zu einem raschen Anstieg der 25-OH-D-Spiegel, die in Abhängigkeit von der basalen Serumkonzentration und der Dosis in den ersten Wochen Werte > 75 nmol/l erreichen können. Der Anstieg ist jedoch bei Einmaldosen nur vorübergehend und in der Regel sinken die Spiegel nach etwa drei Monaten auf den Ausgangswert zurück.

Bei intermittierenden Vitamin D-Gaben mit Abständen von drei oder mehr Monaten kann dies zu starken Schwankungen der 25-OH-D-Spiegel führen. Im Gegensatz dazu führen tägliche Vitamin D-Gaben zu einem allmählichen und kontinuierlichen Anstieg der 25-OH-D-Werte ohne größere Schwankungen (Kearns et al., 2023; Ketha et al., 2018; Romagnoli et al., 2008; Vidal et al., 2024).

#### b) Cholecalciferol (Vitamin D3)

Nach einer Bolusgabe von Cholecalciferol steigt die Konzentration von Cholecalciferol im Serum innerhalb eines Tages sehr steil an, um dann aufgrund der geringen Halbwertszeit von etwa 20 Stunden schnell wieder abzufallen (Ketha et al., 2018; Mazess et al., 2021).

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Cholecalciferol würden somit bereits wöchentliche Vitamin D-Bolusgaben zu erheblichen Schwankungen der Cholecalciferol-Serumkonzentration führen.

#### c) 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D (1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D)

Erst in der Niere wird 25-OH-D durch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase CYP27B1 in die aktive Form Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-Vitamin-D; 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D) metabolisiert (Jones et al., 2014a).

Die Halbwertszeit von 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D ist mit vier bis sechs Stunden sehr kurz. Unter physiologischen Bedingungen bleiben aber die Serumwerte von 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D aufgrund der strengen Regulierung der Calcium- und Phosphathomöostase weitgehend konstant (Latic und Erben, 2021).

#### d) 24,25-Dihydroxyvitamin D (24,25(OH)<sub>2</sub>-D)

Ein wichtiger Bestandteil der homöostatischen Kontrolle der Calciumserumspiegel ist der Katabolismus von 25-OH-D (Herrmann, 2023), um zu hohe Serumspiegel des aktiven Metaboliten 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D zu vermeiden. Der Abbau von 25-OH-D wird durch 24-Hydroxylierung mittels CYP24A1 induziert, was zur Bildung des inaktiven Vitamin D-Metaboliten 24,25(OH)<sub>2</sub>-D führt.

Durch hohe Vitamin D-Bolusgaben (wie auch hohe tägliche Zufuhren) und den dadurch ausgelösten raschen Anstieg von 25-OH-D kann es auch zu einem über mehrere Monate anhaltenden Anstieg der 24-Hydroxylase-CYP24A1-Aktivität mit ebenso langanhaltenden erhöhten 24,25(OH)<sub>2</sub>-D-Konzentrationen kommen (Ketha et al., 2018; Owens et al., 2017). Dadurch kommt es letztendlich wieder zu einer Reduktion des zuvor angestiegenen aktiven Metaboliten 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D (Owens et al., 2017).

So wurden in einer Studie von Owens et al. (2017) 46 männlichen Athleten über 12 Wochen entweder 35.000 IE (875  $\mu$ g) oder 70.000 IE (1.750  $\mu$ g) Vitamin D pro Woche verabreicht. Nach Absetzen der Vitamin-Gaben wurden die Sportler über sechs weitere Wochen beobachtet. In der 35.000 IE-Gruppe waren die 25-OH-D-Spiegel nach sechs Wochen von 85 nmol/l (34 ng/ml) auf 108 nmol/l (43 ng/ml) und in der 70.000 IE-Gruppe von 86 nmol/l (34 ng/ml) auf 122 nmol/l (49 ng/ml) angestiegen. In Woche 12 lag der 25-OH-D-Spiegel in der Hoch-Dosis-Gruppe im Mittel 10 % bis 15 % höher als in der Gruppe, die die geringere Dosis erhalten hatte. In beiden Gruppen zeigte sich in der sechsten Woche eine signifikante Erhöhung der 24,25(OH)<sub>2</sub>-D-Konzentration, die sich weiter steigerte und bis Woche 12 in der 70.000 IE-Gruppe zu einem Anstieg um 2,4 % im Vergleich zu 0,4 % in der 35.000 IE-Gruppe führte. Der erhöhte 24,25 (OH)<sub>2</sub>D-Spiegel blieb noch sechs Wochen nach Absetzen der Vitamin-D-Gaben bestehen, was auf eine längerfristige Induktion der 24-Hydroxylase CYP24A1 hindeutet. Entsprechend sanken die Serumspiegel des zuvor angestiegenen aktiven Metaboliten 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D wieder. Die Autoren spekulieren auch, dass 24,25(OH)<sub>2</sub>-D an den VDR



bindet und in der Folge die biologische Aktivität von  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  reduziert (Owens et al., 2017).

In einer weiteren Studie mit 40 stillenden Müttern wurden die Effekte einer Einmalgabe von 150.000 IE (3.750 µg) Vitamin D3 im Vergleich zu einer täglichen Gabe von 5.000 IE (125 µg) über 28 Tage (identische kumulative Dosis, jedoch täglich verabreicht) untersucht (Ketha et al., 2018). In dieser Studie zeigte sich, dass die Bolusgabe in den ersten 15 Tagen zu wesentlich höheren 25-OH-D-Konzentrationen im Vergleich zur täglichen Einnahme führte: Bereits innerhalb der ersten 3 Tage nach Bolusgabe stieg die 25-OH-D-Konzentration von anfänglich 73 nmol/l (29 ng/ml) auf ein Maximum von 125 nmol/l (50 ng/ml) und fiel danach langsam wieder ab. Nach 28 Tagen lagen die 25-OH-D-Konzentrationen in der Bolus-Gruppe bei etwa 100 nmol/l (40 ng/ml) und in der anderen Gruppe bei etwa 107 nmol/l (43 ng/ml). Wenn gleich sich die Höhe der 25-OH-D-Konzentrationen zwischen beiden Gruppen nach 28 Tagen kaum mehr unterschied, wurden Unterschiede im Anstieg von  $24,25\text{(OH)}_2\text{-D}$  beobachtet: Nach Bolusgabe erhöhte sich die Konzentration von  $24,25\text{(OH)}_2\text{-D}$  um etwa 50 % und nach täglicher Gabe nur um etwa 30 %; die erhöhten Konzentrationen blieben jeweils über mindestens 28 Tage (letzter Messpunkt) nach Vitamin D-Gabe bestehen (Ketha et al., 2018).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich schließen, dass die Verfügbarkeit des aktiven  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  in den einzelnen Geweben vom Gleichgewicht zwischen der aktivierenden  $1\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) und der inaktivierenden 24-Hydroxylase (CYP24A1) abhängt. Eine einzelne Megadosis Vitamin D kann diese strenge hormonelle Kontrolle stören und damit das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöhen (Vidal et al., 2024).

#### e) Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23)

Auch der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23), der hauptsächlich in den Osteoblasten und Osteozyten im Knochen gebildet wird, spielt eine wichtige Rolle bei der Phosphat- und Vitamin D-Homöostase (Razzaque, 2022), indem er die Bildung des aktiven Metaboliten negativ reguliert. FGF23 hemmt die  $1\alpha$ -Hydroxylase CYP27B1, wodurch weniger  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  gebildet wird, und stimuliert die 24 Hydroxylase CYP24A1, was zur Bildung des inaktiven Metaboliten  $24,25\text{(OH)}_2\text{-D}$  führt (Latic and Erben, 2021).

Eine verstärkte Expression von FGF23 kann offenbar durch hohe Bolusgaben von Vitamin D induziert werden, wie die folgenden Studien zeigen:

So zeigte sich in einer Studie mit 45 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit basalen Vitamin D-Spiegeln von 50 nmol/l (20 ng/ml), dass ein Bolus von 300.000 IE (7.500 µg) Vitamin D2 sowohl die  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ - als auch FGF23-Konzentration erhöhte (Turner et al., 2013).

In einer weiteren Studie wurden 27 Personen mit 25-OH-D-Serumspiegeln unter 75 nmol/l (30 ng/ml) in drei Gruppen aufgeteilt (Pepe et al., 2024) und mit Einmaldosen von entweder 25.000 IE (625 µg), 600.000 IE (15.000 µg) Vitamin D oder einem Placebo supplementiert. Nach drei Tagen zeigte sich in den beiden Interventionsgruppen ein signifikanter Anstieg der 25-OH-D-Werte von 30 nmol/l auf 50 nmol/l (12 ng/ml auf 20 ng/ml) in der 25.000 IE-Gruppe und von 43 nmol/l auf 148 nmol/l (17 ng/ml auf 59 ng/ml) in der 600.000 IE-Gruppe. Außerdem wurde in der 600.000 IE-Gruppe eine Erhöhung der  $24,25\text{(OH)}_2\text{-D}$ - und FGF23-Konzentrationen beobachtet, was darauf hindeutet, dass durch die hohe Einmaldosis der katabole Stoffwechsel von Vitamin D via 24-Hydroxylase CYP24A1 induziert wurde, um toxische Effekte zu vermeiden. Dagegen wurden in der 25.000 IE-Gruppe mit finalen

Serumspiegeln im physiologischen Bereich von 50 nmol/l (20 ng/ml) weder 24,25(OH)<sub>2</sub>-D noch FGF23 verstärkt induziert (Pepe et al., 2024).

Schließlich untersuchten Pallone et al. (2025) die Effekte einer Vitamin D-Supplementation bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (PHPT), also einer primären Überfunktion der Nebenschilddrüsen, im Vergleich zu Personen, die davon nicht betroffen waren. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhielten 14.000 IE (350 µg) pro Woche über 12 Wochen. Die 25-OH-D-Serumspiegel stiegen in der PHPT-Gruppe von 55 nmol/l (22 ng/ml) auf 80 nmol/l (32 ng/ml) und in der Nicht-PHPT-Gruppe von 50 nmol/l (20 ng/ml) auf 83 nmol/l (33 ng/ml). In beiden Gruppen war nach 12 Wochen ein Anstieg der FGF23-Konzentration zu beobachten, was darauf hindeutet, dass auch bei 25-OH-D-Serumspiegeln unterhalb von 100 nmol/l (40 ng/ml) schon eine Hemmung des aktiven Metaboliten 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D erfolgen kann (Pallone et al., 2025).

Auch wurde auf Basis einer Metaanalyse von Zittermann et al. (2021a und 2021b), in die randomisierte kontrollierte Studien, insbesondere mit Patientinnen und Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz im Endstadium, eingeschlossen wurden, gezeigt, dass Vitamin D-Gaben oberhalb von 3.000 IE (> 75 µg) pro Tag und 25-OH-D-Konzentrationen  $\geq$  100 nmol/l die FGF23-Konzentrationen signifikant steigerten, während dies bei täglichen Vitamin D-Gaben  $\leq$  3000 IE ( $\leq$  75 µg) und in Studien mit 25-OH-D-Konzentrationen < 100 nmol/l nicht beobachtet wurde (Zittermann et al., 2021a; Zittermann et al., 2021b). Einschränkend sei hier angemerkt, dass ein Vergleich von FGF23-Konzentrationen aus verschiedenen Studien mit verschiedenen FGF23-Assays Limitierungen hat, weil einige Assays intaktes FGF23 messen und andere eine Kombination aus dem intakten Molekül und einem inaktiven C-terminalen Fragment (Mazess et al., 2021).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Pharmakokinetik von Vitamin D-Bolusdosen von der moderater täglicher Vitamin D-Einnahmen unterscheidet, auch bei identischen kumulativen Dosen. So wurden in einigen Studien nach hohen Bolusgaben im Vergleich zu geringeren Einzeldosen oder täglichen Gaben an Vitamin D eine höhere Konzentration des inaktiven Metaboliten 24,25(OH)<sub>2</sub>-D gemessen (Ketha et al., 2018; Owens et al., 2017; Pepe et al., 2024). Auch wurde beobachtet, dass FGF23 nach hohen Bolusgaben verstärkt induziert wird (Pallone et al., 2025; Pepe et al., 2024; Turner et al., 2013). Die vorliegenden Daten lassen also darauf schließen, dass hohe Bolusgaben von Vitamin D im Gegensatz zu moderaten (täglichen) Dosen eher dazu führen, dass der katabole Stoffwechsel induziert wird, um hohe Serumkonzentrationen des aktiven Metaboliten 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D zu vermeiden. Bei sehr hohen 25-OH-D-Spiegeln, die nach hohen Bolusdosen auftreten können, kann die streng regulierte Calciumhomöostase überfordert sein, die Serumspiegel des aktiven Metaboliten konstant zu halten, was letztlich das Risiko für Hypercalcämien erhöht.

### **Gesundheitliche Effekte durch hohe Vitamin D-Bolusgaben**

In einer doppelblinden randomisierten Studie mit 200 in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Frauen und Männern im Alter von 78 ± 5 Jahren, die schon einmal gestürzt waren, wurde untersucht, ob eine monatliche hochdosierte Vitamin D-Gabe über 12 Monate hinweg zu einer Verbesserung der Funktion der unteren Extremitäten führt (Bischoff-Ferrari et al., 2016). Die Interventionsgruppen erhielten entweder 60.000 IE (1.500 µg) oder 24.000 IE (600 µg) Vitamin D mit 300 µg Calcidiol (25-OH-D) und die Kontrollgruppe 24.000 IE (600 µg)

Vitamin D. Die mittleren anfänglichen 25-OH-D-Spiegel in den drei Gruppen lagen zwischen 46 und 52 nmol/l (18 und 21 ng/ml). Nach 12-monatiger Behandlung waren die 25-OH-D-Serumwerte in der 24.000 IE-(Kontroll-)Gruppe auf 76 nmol/l (30 ng/ml) und in den beiden anderen Gruppen auf 100 nmol/l (40 ng/ml) in der 60.000-Gruppe und auf 111 nmol/l (44 ng/ml) in der 24.000/Calcidiol-Gruppe angestiegen. Trotz der im Vergleich zur Kontrollgruppe (24.000 IE) sehr viel höheren Serumkonzentrationserhöhungen auf  $\geq 100$  nmol/l in den Interventionsgruppen führten die höheren monatlichen Vitamin D-Bolusdosen (60.000 und 24.000 IE + Calcidiol) nicht zu einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten, sondern steigerten sogar die Häufigkeit von Stürzen (Bischoff-Ferrari et al., 2016).

In einer weiteren doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit 2.256 in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Frauen ( $\geq 70$  Jahre) wurde untersucht, ob eine einmalige jährliche im Herbst oder Winter verabreichte Dosis von 500.000 IE (12.500 µg) Vitamin D über 3 bis 5 Jahre das Risiko für Stürze oder Frakturen senkt (Sanders et al., 2010). Zu Beginn der Studie lagen die 25-OH-D-Serumwerte zwischen 40 und 65 nmol/l (16 und 26 ng/ml). Einen Monat nach der Intervention wurden 25-OH-D-Serumwerte in der Vitamin D-Gruppe von  $> 120$  nmol/l (48 ng/ml) gemessen, wobei bei 82 % der Studiengruppe Werte von 100 nmol/l (40 ng/ml) oder höher und 24 % von 150 nmol/l (60 ng/ml) oder höher aufwiesen. Nach weiteren drei Monaten waren die 25-OH-D-Spiegel in der Vitamin D-Gruppe im Median auf etwa 90 nmol/l (36 ng/ml) gesunken. Darüber hinaus zeigte sich, dass in der Gruppe der Frauen, die jährlich 500.000 IE (12.500 µg) Cholecalciferol supplementiert hatten, 15 % mehr Stürze und 26 % mehr Frakturen auftraten als in der Placebo-Gruppe, wobei die Frakturen meist nicht mit einem Sturz verbunden waren. Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass die Stürze und meist auch die Frakturen in der Vitamin D-Gruppe vorrangig in den ersten drei Monaten nach der Intervention auftraten und somit in einem Zeitraum, in dem die 25-OH-D-Serumspiegel über 100 nmol/l (40 ng/ml) lagen (Sanders et al., 2010).

In einer weiteren doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit 9.440 älteren Frauen und Männern (4.354 Männern und 5.086 Frauen, Alter:  $\geq 75$  Jahre) wurde untersucht, ob eine einmalige jährliche im Herbst oder Winter verabreichte Dosis von 300.000 IE (7.500 µg) Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) über 3 Jahre das Risiko für Frakturen senkt (Smith et al., 2007). Auch in dieser Studie wurde in der Vitamin D<sub>2</sub>-Gruppe keine positive Wirkung auf die Vorbeugung von Frakturen beobachtet. Dagegen wurde bei Frauen in der Vitamin D-Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen beobachtet; bei Männern war dieser Effekt nicht zu beobachten (Smith et al., 2007).

Schließlich wurde in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie in Australien mit 21.315 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (60 Jahre und älter) untersucht, ob eine monatlich verabreichte Vitamin D-Dosis von 60.000 IE (1.500 µg) über 5 Jahre das Mortalitätsrisiko reduziert (Neale et al., 2022). Während des Follow-ups betrug die mittlere 25-OH-D-Serumkonzentration in der Placebo-Gruppe 77 nmol/l (31 ng/ml) und in der Vitamin D-Gruppe 115 nmol/l (46 ng/ml) (Messung bei 4.441 Probandinnen und Probanden). Die Gesamtmortalität wurde in dieser Studie nicht reduziert. Darüber hinaus wurde in weitergehenden Analysen, ohne Berücksichtigung des ersten zwei Jahres-Follow-ups, in der Vitamin D-Gruppe ein leicht erhöhtes Sterberisiko durch Krebs (*Hazard Ratio* (HR) 1,24 [95 % Konfidenzintervall (CI): 1,01-1,54; p=0,05) festgestellt (Neale et al., 2022).

Die Ergebnisse zeigen, dass eine langfristige Gabe von hohen Vitamin D-Bolusdosen mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein kann. Das in einigen Studien beobachtete erhöhte Risiko für Frakturen könnte darauf zurückzuführen sein, dass Bolusgaben von  $\geq 100.000$  IE zu einem akuten Anstieg von Knochenumsatzmarkern (z. B. *C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagens* (CTX) oder quervernetztes *N-Telopeptid* aus Kollagen Typ I (sNTX)) geführt haben. Zum Beispiel führte eine Einmaldosis von 600.000 IE dazu, dass die CTX-Konzentrationen über zwei Monate erhöht blieben (Bowles et al., 2024; Rossini et al., 2012a; Rossini et al., 2012b). Eine derartige Erhöhung von Knochenumsatzmarkern deutet auf eine erhöhte Knochenresorption hin, die sich negativ auf die Knochengesundheit auswirken kann.

Neben den potenziell schädlichen Wirkungen von sehr hohen Vitamin D-Bolusdosen wurden in anderen Studien zwar keine negativen Wirkungen, aber auch kein Nutzen der Supplementierung von hohen Bolusdosen festgestellt (Jolliffe et al., 2021; Martineau et al., 2017). Auch ein fehlender Nutzen kann ein gesundheitliches Risiko bedeuten, wenn bei defizienten Personen der Versorgungsstatus nicht verbessert wird.

### 3.1.2.2 Vitamin K2

Mit Blick auf mögliche gesundheitliche Risiken im Zusammenhang mit der Supplementierung von Vitamin K2 in Form von Menachinon 7 (MK-7) verweisen wir auf die Stellungnahme 065/2023 des BfR zum Thema *Hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D können langfristig die Gesundheit beeinträchtigen*<sup>1</sup>. Darin wurde geschlussfolgert, dass in den bis dato verfügbaren Humanstudien bei Supplementierung von MK-7 in Dosierungen bis etwa 400 µg/Tag keine negativen gesundheitlichen Effekte beobachtet wurden. Auch gab/gibt es unter Berücksichtigung der insgesamt vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz keine Hinweise auf unerwünschte gesundheitliche Wirkungen durch die Einnahme von NEM mit Tagesdosierungen von 200 µg MK-7 bei gesunden Erwachsenen (BfR, 2023).

Allerdings ist bekannt, dass Vitamin K2 in der Lage ist, die therapeutische Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp etwa 3,5-fach stärker abzuschwächen als Vitamin K1. Daher wird vom BfR empfohlen, auf Vitamin K-haltigen Produkten grundsätzlich einen Warnhinweis für Personen, die Blutgerinnungshemmer vom Cumarin-Typ verwenden, anzubringen (BfR, 2021).

Die EFSA hat bislang keine generische Risikobewertung von Vitamin K2 bzw. den verschiedenen zur Supplementierung eingesetzten Isoformen von Vitamin K2 durchgeführt. Im Jahr 2008 wurde aber von der EFSA im Rahmen des Novel Food-Verfahrens die Sicherheit und Bioverfügbarkeit von Vitamin K2 aus einem Menachinon-reichen Öl auf Basis von *Bacillus subtilis ssp. Natto*, in dem eine Mischung aus MK-7 mit einem geringeren Anteil MK-6 vorliegt, bewertet. Gemäß damaligem Antrag sollte das Öl zur Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln, einschließlich NEM, und Lebensmitteln für besondere Ernährungszwecke, die für die Allgemeinbevölkerung bestimmt sind, verwendet werden (EFSA, 2008). Die EFSA schlussfolgerte in ihrer Risikobewertung, dass Vitamin K aus dem Menachinon-reichen Öl bioverfügbar und in Höhe der beantragten Zufuhrmengen gesundheitlich unbedenklich sei (EFSA, 2008). Anhand der Angaben des Antragstellers über die beabsichtigte Verwendung von MK-7 wurde (konservativ geschätzt) eine durchschnittliche Tageszufuhr von MK-7 von 36 µg (erwachsene Frauen) bis 54 µg (männliche Teenager) bzw. in hohen Zufuhrperzentilen von 75 µg (Kinder) bis 115 µg (männliche Teenager) angenommen (EFSA, 2008)

und daraus abgeleitet, dass erwachsene Frauen und Männer bei durchschnittlichen Verzehrsmengen von angereicherten Lebensmitteln und NEM mit einer durchschnittlichen MK-7-Tagesdosis von 50 µg insgesamt 86 bis 95 µg bzw. 1,4 bis 1,6 µg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag und in hohen Zufuhrpercentilen 131 bis 157 µg/Tag bzw. 2,2 bis 2,6 µg/kg KG/Tag aufnehmen würden. Diese Zufuhrmengen von MK-7 wurden von der EFSA als gesundheitlich unbedenklich angesehen (EFSA, 2008).

### **3.1.3 Exposition**

#### **3.1.3.1 Vitamin D**

Die Exposition des Menschen gegenüber Vitamin D resultiert aus der Dauer der Bestrahlung der Haut mit UVB-Strahlung und dem Verzehr von Lebensmitteln bzw. der Einnahme Vitamin D-haltiger Supplemente. Die Zufuhr aus der üblichen Ernährung sowie die mögliche Aufnahme durch angereicherte Lebensmittel, Novel Food-Produkte und NEM wurde bereits ausführlich in der BfR-Stellungnahme vom 7. Dezember 2023 diskutiert (BfR, 2023). Demnach liegt die Zufuhr von Vitamin D über die übliche Nahrung im Bereich von nur etwa 5 bis 10 µg pro Tag.

Eine ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung/NEM, kann nach Einschätzung der Gemeinsamen Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen des BVL und BfArM (2017) unter Berücksichtigung der Risikogruppen und Schwankungen infolge der endogenen Synthese noch bis zu einer Menge von 20 µg/Tag begründet werden, wenngleich aus Sicht der Kommission eine Dosierung von über 20 µg/Tag nicht zwangsläufig zu einer Einstufung als Arzneimittel führt (BVL und BfArM, 2017).

Die hier bewerteten Dosierungen und Einnahmeempfehlungen von 7.000 IE (175 µg), 10.000 IE (250 µg) und 20.000 IE (500 µg) alle 7, 10 oder 20 Tage würden zwar rein rechnerisch Tagesdosen von 1000 IE (25 µg) Vitamin D ergeben – und somit nur geringfügig über der Dosis liegen, die von der o. g. Expertenkommission als im Kontext der Ernährung/NEM als geeignete Dosis mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung angesehen wurde. Wie beschrieben, ist jedoch die Kinetik von Bolusgaben nicht mit der von moderaten Tagesdosen vergleichbar, so dass keine Aussage über die tatsächliche Exposition gegenüber Vitamin D durch die o. g. Dosierungen getroffen werden kann.

#### **3.1.3.2 Vitamin K2**

Es bestehen Unsicherheiten über die Gehalte an Vitamin K2 in Lebensmitteln und damit auch über die Zufuhrmengen von Vitamin K2 bei üblicher Ernährung. Unklarheiten bestehen ferner über den physiologischen Bedarf sowie den Normbereich der Serumkonzentrationen, auch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand der Bevölkerung.

Die verfügbaren Daten (siehe auch Stellungnahme 065/2023 des BfR) lassen darauf schließen, dass in Deutschland (und anderen Ländern in Europa) nur sehr geringe Mengen an MK-7 über herkömmliche Lebensmittel aufgenommen werden (der Zufuhrmedian der Männer in der EPIC-Kohorte Heidelberg lag bei 0,8 µg/Tag) (Nimptsch et al., 2008).

NEM-Dosen von 50 µg Vitamin K2 als MK-7 wurden von der EFSA in der im Jahr 2008 im Rahmen der Novel Food-Bewertung durchgeführten Expositionsschätzung als Tagesdosen berücksichtigt (EFSA, 2008). Die in den Nahrungsergänzungsmitteln zum Teil enthaltene Dosis

von 200 µg MK-7 läge am Tag der Einnahme vierfach höher, würde aber nur alle 10 oder 20 Tage eingenommen werden. Daher lassen sich die Dosierungen nicht mit einer üblichen Tagesdosis vergleichen.

Da die Halbwertszeit von MK-7 etwa 3 Tage beträgt (Schurgers et al., 2007), muss davon ausgegangen werden, dass durch die Gabe von 200 µg MK-7 alle 10 Tage oder alle 20 Tage keine konstanten Serumwerte, sondern eher Schwankungen von MK-7 im Serum erzielt werden. Es liegen jedoch nach Kenntnis des BfR keine Studien vor, in denen die Effekte von entsprechenden Dosierungen und Einnahmeschemata auf den Vitamin K-Status und gesundheitliche Endpunkte untersucht wurden.

### **3.1.4 Risikocharakterisierung**

Da keine Studien identifiziert werden konnten, in denen die Effekte der hier bewerteten Dosierungen und Einnahmeabstände von Vitamin D, auch in Kombination mit Vitamin K2, untersucht wurden, wird im Folgenden anhand von Kenntnissen über die Kinetik des Vitamin D-Metabolismus und von Studien mit ähnlich hohen Dosierungen und Einnahmeintervallen wie den hier berücksichtigten eine Bewertung vorgenommen.

#### **3.1.4.1 Vitamin D als Bolusgabe von 175 µg (7.000 IE) jeden 7. Tag**

Bei Einnahme eines Präparats mit der Verzehrempfehlung von 175 µg Vitamin D3 jeden 7. Tag und bestimmungsgemäßer Anwendung wäre aus Sicht des BfR nicht mit Schwankungen der 25-OH-D-Werte zu rechnen; jedoch wären aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Cholecalciferol Schwankungen der Cholecalciferol-Konzentrationen zu erwarten.

Die in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Interventionsstudie von Lips et al. (2010) verwendete Vitamin D-Dosis kommt den zu bewertenden Dosierungen am nächsten und wird daher hier herangezogen. In der Studie wurde untersucht, inwieweit sich eine wöchentliche Dosis von 8.400 IE (210 µg) Vitamin D auf die Stabilität und Muskelkraft bei 226 Personen  $\geq$  70 Jahren mit einem 25-OH-D-Basis-Spiegel unterhalb von 50 nmol/l (20 ng/ml) auswirkt. Die Supplementierung wurde über 16 Wochen durchgeführt. Die 25-OH-D-Spiegel im Vitamin D-Arm stiegen im Mittel von 35 nmol/l (14 ng/ml) auf 65 nmol/l (26 ng/ml). Die Vitamin D-Gaben hatten keinen positiven Effekt auf die körperliche Instabilität, waren aber auch nicht mit adversen Effekten wie z. B. Hypercalcämien verbunden (Lips et al., 2010).

In dieser Studie wurden zwar nur Personen mit 25-OH-D-Basiswerten unterhalb von 50 nmol/l (20 ng/ml) berücksichtigt; es wurde aber eine höhere Dosis als die hier zu bewertende verabreicht. Da die 25-OH-D-Spiegel unter 100 nmol/l blieben, ist auch bei dem zu bewertenden Dosierschema nicht mit einem Anstieg der 25-OH-D-Spiegel auf 100 nmol/l zu rechnen. Es kann keine verlässliche Einschätzung darüber getroffen werden, ob es durch 175 µg Vitamin D3 jeden 7. Tag zu einer Induktion der 24-Hydroxylase (CYP24A1) kommen könnte.

#### **3.1.4.2 Vitamin D3 als Bolusgabe von 250 µg (10.000 IE) jeden 10. Tag**

Bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Präparaten mit 250 µg (10.000 IE) jeden 10. Tag ist aufgrund der langen Halbwertszeit von 25-OH-D (10 bis 40 Tage) nach einem anfänglichen Peak nicht mehr mit Schwankungen der 25-OH-D-Werte zu rechnen. Jedoch können

sich auch bei diesem Produkt aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Cholecalciferol Schwankungen der Cholecalciferol-Konzentrationen ergeben.

Auch für dieses Dosierschema liegen keine Studien vor, weshalb keine eindeutigen Aussagen über die möglicherweise resultierenden 25-OH-D- und Cholecalciferol-Konzentrationen getroffen werden können. Auch lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob bzw. unter welchen Bedingungen es zu einer Induktion der 24-Hydroxylase (CYP24A1) kommen könnte.

Es wurde nur eine Studie mit einem ähnlichen Dosierungsschema identifiziert: Darin wurden 1.300 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 15 Jahren wöchentlich über 8 Monate entweder 14.000 IE (350 µg) oder ein Placebo verabreicht (Loeb et al., 2019). Die 25-OH-D-Basiswerte lagen zu Beginn im Mittel bei 65 nmol/l (26 ng/ml) und stiegen im Vitamin D-Arm auf 92 nmol/l (37 ng/ml) an. Es wurden keine adversen Effekte beobachtet.

In dieser Studie wurden im Vergleich zu dem zu bewertenden Dosierschema trotz einer höheren Dosierung, einem kürzeren intermittierenden Intervall der Einnahme und hoher 25-OH-D-Basiswerte (65 nmol/l) keine Serumwerte von über 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht. Es ist daher davon auszugehen, dass auch durch die Einnahme von 250 µg (10.000 IE) jeden 10. Tag keine 25-OH-D-Serumwerte oberhalb von 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht werden.

#### 3.1.4.3 Vitamin D3 als Bolusgabe von 500 µg (20.000 IE) jeden 20. Tag

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist gemäß der Pharmakokinetik mit einem anfänglichen Peak der 25-OH-D-Spiegel zu rechnen. Bei regelmäßiger Einnahme können die 25-OH-D-Spiegel bei Personen mit einer kürzeren Halbwertszeit von 25-OH-D (z. B. 10 Tage) schwanken, während sich die 25-OH-D-Spiegel bei Personen mit längeren Halbwertszeiten von 25-OH-D (z. B. 40 Tage) vermutlich auf einen konstanten Wert einpegeln. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Cholecalciferol (20 Stunden) muss dagegen mit extremen Schwankungen der Cholecalciferol-Spiegel gerechnet werden.

Es wurden zwei Studien identifiziert, in denen 20.000 IE (500 µg) Vitamin D wöchentlich verabreicht wurden und die daher mit der hier zu bewertenden Dosierung am ehesten vergleichbar sind:

Eine der beiden Studien war eine Placebo-kontrollierte Interventionsstudie, in der 34 gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 52 Jahren wöchentlich über 17 Wochen 20.000 IE (500 µg) Cholecalciferol oder ein identisches Placebo verabreicht wurde (Simpson et al., 2015). Primärer Endpunkt war das Auftreten einer akuten Infektion; sekundäre Endpunkte waren Infektionsdauer und der Schweregrad der Infektion, und tertiäre Endpunkte waren die Veränderung des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerts (25-OH-D) sowie unerwünschte Effekte. Die 25-OH-D-Serumwerte stiegen im Mittel von anfänglich 68 nmol/l (27 ng/ml) auf 101 nmol/l (40 ng/ml), wobei der Ausgangswert bei denjenigen, die mit Vitamin D behandelt wurden, deutlich niedriger war als bei denjenigen, die ein Placebo erhielten (60,5 vs. 76,4,  $p = 0,040$ ). Es wurden keine adversen Effekte wie z. B. Hypercalcämien beobachtet (Simpson et al., 2015). Allerdings handelte sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie mit einer sehr kleinen Studiengruppe und kurzer Interventionszeit.

In der anderen Studie wurden in Pflegeeinrichtungen in Kanada 265 Bewohnerinnen und Bewohnern (mittleres Alter: 85 Jahre) wöchentliche Vitamin D-Dosen von 20.000 IE (500 µg) verabreicht (Feldman et al., 2014). Bei denjenigen ( $n = 147$ ), die diese Dosis wöchentlich über mindestens sechs Monate oder länger erhalten hatten (17 % der Gruppe hatten

zusätzlich täglich 400 IE (10 µg) Vitamin D eingenommen), stieg der 25-OH-D-Wert im Mittel auf 112 nmol/l (45 ng/ml). Der niedrigste 25-OH-D-Wert lag bei 57 nmol/l, der höchste bei 187 nmol/l. Bei 14 % der Studiengruppe wurde eine Hypercalcämie (> 2,6 mmol/l) diagnostiziert, die jedoch nicht mit höheren 25-OH-D-Konzentrationen assoziiert war. In dieser Studie waren keine Vitamin D-Basispiegel erhoben worden (Feldman et al., 2014).

Aus den beiden Studien lässt sich ableiten, dass eine Dosis von 20.000 IE (500 µg) Vitamin D pro Woche das Potential hat, bei Personen mit hohem Versorgungsstatus (Simpson et al., 2015) die 25-OH-D-Serumwerte auf über 100 nmol/l (40 ng/ml) zu erhöhen. Es ist nicht auszuschließen, dass dieselbe Dosis alle 20 Tage bei Personen mit hohen Serumspiegeln > 70 nmol/l (28 ng/ml) und einer 25-OH-D-Halbwertszeit > 20 Tage (im Mittel liegt diese bei 10 bis 40 Tagen) das gleiche Potential hat.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bewerteten Bolusdosen von Vitamin D aus NEM wesentlich niedriger sind als die in Studien eingesetzten Dosierungen (jährliche Bolusgabe von  $\geq 300.000$  IE oder auch monatliche Gabe von 60.000 IE), in denen negative gesundheitliche Effekte, wie vermehrte Stürze und Frakturen sowie ein leicht erhöhtes Sterberisiko, beobachtet wurden (Bischoff-Ferrari et al., 2016; Neale et al., 2022; Sanders et al., 2010; Smith et al., 2007). Da jedoch keine Studien mit den in Rede stehenden Dosierungen und entsprechenden Einnahmeintervallen identifiziert werden konnten, ist diesbezüglich eine verlässliche gesundheitliche Bewertung nicht möglich.

Unter Berücksichtigung von nur bedingt vergleichbaren Studien (Feldman et al., 2014; Simpson et al., 2015) kann angenommen werden, dass bei Personen mit hohen basalen 25-OH-D-Werten > 70 nmol/l (28 ng/ml) und einer individuellen 25-OH-D-Halbwertszeit > 20 Tage (im Mittel liegt diese bei 10 bis 40 Tagen) durch die Einnahme von 500 µg (20.000 IE) Vitamin D<sub>3</sub> als Bolus jeden 20. Tag 25-OH-D-Serumkonzentrationen im Bereich von 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht werden können.

In Interventionsstudien waren 25-OH-D-Serumspiegel  $\geq 100$  nmol/l (40 ng/ml) mit einem erhöhten Risiko für Hypercalcämien, Stürze, Frakturen und einem leicht erhöhten Risiko durch Krebs zu sterben assoziiert (Zittermann et al., 2017; Michos et al., 2022; Neale et al., 2022; Sanders et al., 2010; Bischoff-Ferrari et al., 2016). Auch in Beobachtungsstudien waren 25-OH-D-Werte oberhalb von 75 bis 100 nmol/l (> 30 bis 40 ng/ml) mit einer erhöhten Gesamtmortalität (Durup et al., 2012; Melamed et al., 2008; Sempos et al., 2013), Herz-Kreislauf-erkrankungen und Herz-Kreislaufmortalität (Aleksova et al., 2016; Durup et al., 2015; Wang et al., 2019; Zhang et al., 2017), Frakturen (Bleicher et al., 2014; Julian et al., 2016) und Gebrechlichkeit (Ensrud et al., 2011; Ensrud et al., 2010; Kojima et al., 2017) assoziiert. Wenngleich aus den Beobachtungsstudien keine Kausalzusammenhänge abgeleitet werden können, deuten die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass 25-OH-D-Serumspiegel oberhalb von 75 bis 100 nmol/l mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko verbunden sein können.

Darüber hinaus ergeben sich bei einer Einnahme von NEM mit Vitamin D in den genannten Dosierungen in einem Zeitintervall von 20 Tagen Schwankungen in der Cholecalciferol-Konzentration, wodurch es zu Schwankungen in der extra-renalen Produktion des aktiven Metaboliten 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D kommen kann. Dadurch könnte auch die autokrine Funktion beeinträchtigt werden, wie z. B. die Induktion immunologisch wirksamer Substanzen (Hollis und Wagner, 2013; Mazess et al., 2022).



Durch die Einnahme von NEM mit 250 µg (10.000 IE) jeden 10. Tag oder 175 µg (7.000 IE) jeden 7. Tag werden wahrscheinlich keine Serumspiegel von 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht. Daher erscheint das Risiko für unerwünschte Effekte, wie z. B. Hypercalcämien, bei diesen Dosierungen relativ gering. Jedoch könnte durch die schwankenden Cholecalciferol-Spiegel z. B. die Expression immunologisch wirksamer Substanzen beeinflusst werden, was auch als unerwünscht angesehen werden kann.

#### 3.1.4.4 Kombinierte Gabe von Vitamin D3 und Vitamin K2

Für eine gesundheitliche Bewertung von Präparaten mit kombinierten Dosierungen von Vitamin D3 und Vitamin K2 (als MK-7) liegen zurzeit nur sehr wenige Studien vor. Die in den Studien verabreichten Präparate enthielten in Dosierungen von 10 bis 90 µg Vitamin D und von 50 bis 720 µg MK-7 pro Tag (Aguayo-Ruiz et al., 2020; Kannellakis et al., 2012; Diederichsen et al., 2022; Zhang et al., 2020; Kurnatowska et al., 2015; Rønn et al., 2016). Einige der Produkte enthielten zusätzlich Calcium (500 oder 800 mg pro Tagesdosis).

Die meisten der Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, positive Effekte auf die Knochendichte oder die Carboxylierung von Vitamin-K-abhängigen Proteinen zu untersuchen. Keine der identifizierten Studien zielte darauf ab, die Sicherheit der Supplementierung zu untersuchen; auch wurden keine adversen Effekte berichtet oder beobachtet. Nur eine der Studien (Zhang et al., 2020) war mit gesunden älteren Männern und gesunden postmenopausalen Frauen durchgeführt worden; in den anderen Studien handelte es sich um Patientinnen und Patienten nach Lungen-, Nieren- oder Herztransplantation, mit chronischen Nierenerkrankungen und dialysepflichtige Personen mit Typ-2-Diabetes oder koronaren Herzerkrankungen oder auch um postmenopausale Frauen mit Osteopenie. Auch wurden die Studien jeweils mit relativ kleinen Kollektiven und meist nur kurzen Nachbeobachtungszeiten durchgeführt. Daher ist unklar, ob die Ergebnisse auf die gesunde Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Da die Vitamin D-Dosierungen in den Studien relativ gering (< 100 µg/Tag) und die Gaben nicht als Bolus, sondern täglich erfolgten, lassen sich die Ergebnisse nicht mit den hier zu bewertenden Dosierungen und Einnahmeschemata vergleichen.

Angesichts der bestehenden Wissenslücken ist eine abschließende Risikobewertung der gesundheitlichen Wirkungen einer Supplementierung von 200 µg Vitamin K2 in Form von MK-7 in Kombination mit hohen Dosen von Vitamin D (250 µg oder 500 µg) alle 10 oder 20 Tage nicht möglich.

Auch wenn die verfügbaren Studien für ein geringes gesundheitliches Risiko von Vitamin K2 für die gesunde Allgemeinbevölkerung sprechen, ist bekannt, dass Vitamin K2 eine etwa 3,5-fach höhere Potenz als Vitamin K1 hat, den therapeutischen Effekt oraler Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (Vitamin-K-Antagonisten) abzuschwächen. Patienten unter einer solchen medikamentösen Therapie wird geraten, ihre Vitamin K-Zufuhr möglichst konstant zu halten und Vitamin K-haltige NEM nur unter ärztlicher Kontrolle verwenden. Die Schwankungen der Vitamin K-Zufuhr, die durch ein NEM mit 200 µg Vitamin K2 alle 10 oder 20 Tage zu erwarten wären, bedeuten somit für Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten ein hohes gesundheitliches Risiko. Um dieses Risiko zu mindern, empfiehlt das BfR für Vitamin K2 in Nahrungsergänzungsmitteln (für Personen ab 15 Jahren) eine Höchstmenge von 25 µg pro Tag. Auch sollten NEM, die Vitamin K enthalten, aus Sicht des BfR grundsätzlich einen Hinweis tragen, der besagt, dass Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, vor der Einnahme ärztlichen Rat einholen sollen (BfR, 2021).

### 3.1.5 Weitere Aspekte

#### 3.1.5.1 Verbraucherverhalten – Nichtbestimmungsgemäße Verwendung

Die Begründung für die Anwendung von Megadosen in Form von Einzel- oder intermittierenden Bolusgaben basiert u. a. auf der Annahme, dadurch im Vergleich zu täglichen Dosen eine verbesserte Einhaltung der gesetzten Therapieziele zu erreichen (Rothen et al., 2020; Vidal et al., 2024). Im Allgemeinen handelt es sich daher bei hochdosierten Vitamin D-Präparaten um Arzneimittel, deren Einnahme unter ärztlicher Kontrolle erfolgt. Nahrungsergänzungsmittel mit hohen Vitamin D-Dosen, die in Eigenregie als Bolus eingenommen werden sollen, waren bisher nicht üblich.

Es sind jedoch Produkte mit den hier bewerteten Dosierungen im Handel erhältlich, die als NEM vermarktet werden. Mit Blick auf die auf den Produkten angegebenen Einnahmeintervalle hält das BfR vor allem die 20-tägige und die 10-tägige Einnahme für schwer umsetzbar, da sich daraus keine einfache Systematik für die Einnahme ableiten lässt. Es ist nicht auszuschließen, dass ein solches Produkt bereits vor Ablauf der 10 oder 20 Tage erneut eingenommen wird. Aus gesundheitlicher Sicht ist dies insbesondere bei einer Dosis von 500 µg (20.000 IE) Vitamin D jeden 20. Tag kritisch zu sehen, da bei bestimmten Personen (hohe 25-OH-D-Serumspiegel, lange 25-OH-D-Halbwertszeit) schon bei Einnahme entsprechend den Herstellerempfehlungen 25-OH-D-Serumwerte von über 100 nmol/l (40 ng/ml) erreicht werden könnten. Kürzere Zeitintervalle der Einnahme dieser Dosis würden das Risiko für einen entsprechenden Anstieg der 25-OH-D-Serumwerte weiter erhöhen.

Grundsätzlich ist nicht auszuschließen, dass Verbraucherinnen und Verbraucher Produkte, die als Bolusgaben in bestimmten zeitlichen Abständen gedacht sind, sogar täglich einnehmen, da die tägliche Einnahme bei NEM üblich ist. Eine tägliche Einnahme würde bei allen drei hier betrachteten Dosierungen zu einer erheblichen Überschreitung des UL führen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass schon eine langfristige leichte Überschreitung des UL zu negativen gesundheitlichen Effekten, wie z. B. einer Hypercalcämie führen kann (BfR, 2023; Zittermann et al., 2023). Im Falle einer andauernden Hypercalcämie kann dies zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen (BfR, 2023).

## 4 Referenzen

Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Covarrubias IM, García-Iglesias T, López-Quintero A, Llamas-Covarrubias MA, Trujillo-Quiroz J, Rivera-Leon EA (2020). Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetol Metab Syndr.* 12: 73.

Aleksova A, Beltrami AP, Belfiore R, Barbati G, Di Nucci M, Scapol S, De Paris V, Carriere C, Sinagra G (2016). U-shaped relationship between vitamin D levels and long-term outcome in large cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 223: 962-966.

Aloia JF, Katumuluwa S, Stolberg A, Usera G, Mikhail M, Hoofnagle AN, Islam S (2018). Safety of calcium and vitamin D supplements, a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 89: 742-749.

Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M (2023). Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif Tissue Int.* 112: 158-177.

BfR (2021). Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.  
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierte-hoechstmengenvorschlaege-fuer-vitamine-und-mineralstoffe-in-nahrungsergaenzungsmitteln-und-angereicherten-lebensmitteln.pdf>;  
letzter Zugriff: 25.03.2025.

BfR (2023). Stellungnahme vom 7. Dezember 2023. Hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D können langfristig die Gesundheit beeinträchtigen. Auch ein Nutzen durch die Kombination derartiger Präparate mit Vitamin K ist nicht belegt.  
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/hochdosierte-nahrungsergaenzungsmittel-mit-vitamin-d-koennen-langfristig-die-gesundheit-beeintraechtigen.pdf>.

Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M, Boyd SK, Hanley DA (2020). Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 105.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A (2016). Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 176: 175-183.

Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ (2014). U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population-based CHAMP study. *J Bone Miner Res.* 29: 2024-2031.

Bowles SD, Jacques R, Hill TR, Eastell R, Walsh JS (2024). Effects of High Dose Bolus Cholecalciferol on Free Vitamin D Metabolites, Bone Turnover Markers and Physical Function. *Nutrients* 16: 2888.

Burkes RM, Astemborski J, Lambert AA, Brown TT, Wise RA, Kirk GD, Drummond MB (2019). Plasma cathelicidin and longitudinal lung function in current and former smokers. *PLoS One.* 14: e0212628.

BVL und BfArM (2017). Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016) Revision 1.1 (2017) [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1\\_1.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1_1.pdf?__blob=publicationFile); letzter Zugriff: 25.03.2025.

Datta P, Philipsen PA, Olsen P, Bogh MK, Johansen P, Schmedes AV, Morling N, Wulf HC (2017). The half-life of 25(OH)D after UVB exposure depends on gender and vitamin D receptor polymorphism but mainly on the start level. *Photochem Photobiol Sci.* 16: 985-995.

Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, Øvrehus KA, Auscher S, Lambrechtsen J, Hosbond SE, Alan DH, Urbonaviciene G, Becker SW, Fredgart MH, Hasific S, Folkestad L, Gerke O, Rasmussen LM, Møller JE, Mickley H, Dahl JS (2022). Vitamin K2 and D in Patients With Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation* 145: 1387-1397.

DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S (2012). The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol.* 8: 674-683.

Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B (2012). A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: 2644-2652.

Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Tjonneland A, Olsen A, Halkjaer J, Lind B, Heegaard AM, Schwarz P (2015). A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 100: 2339-2346.

EFSA (2008). Vitamin K2 added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses, food supplements and foods intended for the general population and Vitamin K2 as a source of vitamin K added for nutritional purposes to foodstuffs, in the context of Regulation (EC) N° 258/971. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Question No EFSA-Q-2005-179 and EFSA-Q-2007-079). Adopted on 02 October 2008. *EFSA Journal* 822: 1-31. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.822>

EFSA (2012). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 10: 2813.

EFSA (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA Journal* 21: e08145.

Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, Cummings SR, Barrett-Connor E, Dam TT, Hoffman AR, Shikany JM, Lane NE, Stefanick ML, Orwoll ES, Cawthon PM (2011). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc.* 59: 101-106.

Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, Cummings SR, Yaffe K, Cawthon PM (2010). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 5266-5273.

Feldman F, Moore C, da Silva L, Gaspard G, Gustafson L, Singh S, Barr SI, Kitts DD, Li W, Weiler HA, Green TJ (2014). Effectiveness and safety of a high-dose weekly vitamin D (20,000 IU) protocol in older adults living in residential care. *J Am Geriatr Soc.* 62: 1546-1550.

Gröber U, Kisters K (2018). Vitamin D: Niemals ohne Vitamin K2? *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 4: 23-25.

Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lohan N, Look DC, Hunninghake GW (2008). Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol.* 181: 7090-7099.

Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357: 266-281.

Hollis BW, Wagner CL (2013). Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 4619-4628.

Jolliffe DA, Camargo CA, Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Bischoff-Ferrari HA, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C, Ginde AA,

Golan-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Trilok-Kumar G, Urashima M, Martineau AR (2021). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 9: 276-292.

Jones G, Prosser DE, Kaufmann M (2014a). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res.* 55: 13-31.

Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, Schoenmakers I (2014b). 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: 3373-3381.

Julian C, Lentjes MA, Huybrechts I, Luben R, Wareham N, Moreno LA, Khaw KT (2016). Fracture Risk in Relation to Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Activity: Results from the EPIC-Norfolk Cohort Study. *PLoS One* 11: e0164160.

Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EG, Papaioannou N, Lyritis G, Manios Y (2012). Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int.* 90: 251-62.

Kearns MD, Binongo JNG, Watson D, Alvarez JA, Lodin D, Ziegler TR, Tangpricha V (2023). Correction: The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 77: 698.

Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R (2018). Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D(3) supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D(3) to 25-hydroxyvitamin D(3) ratio. *Bone* 110: 321-325.

Kojima G, Iliffe S, Tanabe M (2017). Vitamin D supplementation as a potential cause of U-shaped associations between vitamin D levels and negative health outcomes: a decision tree analysis for risk of frailty. *BMC Geriatr.* 17: 236.

Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarek M, Stefańczyk L, Vermeer C, Maresz K, Nowicki M (2015). Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Pol Arch Med Wewn.* 125: 631-40.

Latic N, Erben RG (2021). FGF23 and Vitamin D Metabolism. *JBMR Plus* 5: e10558.

Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A (2011). DGE Stellungnahme: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. <https://www.dge.de/wissenschaft/stellungnahmen-und-fachinformationen/stellungnahmen/vitamin-d-und-praevention-chronischer-krankheiten/>; letzter Zugriff: 25.03.2025.

Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, Chandler J, Rosenberg E, Papanicolaou DA (2010). Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo:

effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 91: 985-991.

Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, Tran HTM, Luong TM, Singh P, Smieja M, Maguire J, Pullenayegum E (2019). Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 13: 176-183.

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Jr., Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Jr. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 356: i6583.

Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B (2021). Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review. *JBMR Plus* 5: e10567.

Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B (2022). Reply to: Vitamin D: A single initial dose is not bogus if followed by an appropriate maintenance intake. *JBMR Plus* 6: e10605.

Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B (2008). 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 168: 1629-1637.

Michos ED, Kalyani RR, Blackford AL, Sternberg AL, Mitchell CM, Juraschek SP, Schrack JA, Wanigatunga AA, Roth DL, Christenson RH, Miller ER, 3rd, Appel LJ (2022). The Relationship of Falls With Achieved 25-Hydroxyvitamin D Levels From Vitamin D Supplementation: The STURDY Trial. *J Endocr Soc.* 6: bvac065.

Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, Ebeling PR, Hartel G, Kimlin MG, O'Connell R, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Waterhouse M (2022). The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10: 120-128.

Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J (2008). Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr.* 87: 985-992.

Owens DJ, Tang JC, Bradley WJ, Sparks AS, Fraser WD, Morton JP, Close GL (2017). Efficacy of High-Dose Vitamin D Supplements for Elite Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 49: 349-356.

Pallone SG, Ohe MN, Dos Santos LM, Nacaguma IO, Kunii IS, da Silva REC, Maeda SS, Brandão CMA, Vieira JGH, Lazaretti-Castro M (2025). Vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism: effects on 1,25(OH)(2) vitamin D and FGF23 levels. *J Endocrinol Invest.* 48: 91-98.

Pepe J, Colangelo L, Pilotto R, De Martino V, Ferrara C, Scillitani A, Cilli M, Minisola S, Singh R, Cipriani C (2024). Short-Term Effects of Escalating Doses of Cholecalciferol on FGF23 and 24,25(OH)(2) Vitamin D Levels: A Preliminary Investigation. *Nutrients* 16: 3600.

Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I (2008). Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 88: 500S-506S.

Razzaque MS (2022). Interactions between FGF23 and vitamin D. *Endocr Connect.* 11.

Rønn SH, Harsløf T, Pedersen SB, Langdahl BL (2016). Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 175: 541-549.

Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmo E, Carnevale V, Scillitani A, Minisola S (2008). Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 3015-3020.

Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, Gatti D (2012a). Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int.* 91: 365-369.

Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, Adami S (2012b). Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: E622-626.

Rothen JP, Rutishauser J, Walter PN, Hersberger KE, Arnet I (2020). Oral intermittent vitamin D substitution: influence of pharmaceutical form and dosage frequency on medication adherence: a randomized clinical trial. *BMC Pharmacol Toxicol.* 21: 51.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC (2010). Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 303: 1815-1822.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C (2007). Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 109: 3279-83.

Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, Cao G, Burt V, Kramer H, Bailey RL, Dwyer JT, Zhang X, Gahche J, Coates PM, Picciano MF (2013). Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 3001-3009.

Simpson S, van der Mei I, Stewart N, Blizzard L, Tetley P, Taylor B (2015). Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutrition* 1: 7.

Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C (2007). Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 46: 1852-1857.

Turner C, Dalton N, Inaoui R, Fogelman I, Fraser WD, Hampson G (2013). Effect of a 300 000-IU loading dose of ergocalciferol (Vitamin D2) on circulating 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 550-556.

Vidal LF, Vidal M, Lane NE, Keen R, Alba R (2024). Doses and Schemes for Correcting Vitamin D Deficiency: An Update. *Food and Nutrition Journal* 8: 290.

Wang T, Sun H, Ge H, Liu X, Yu F, Han H, Wang J, Li W (2019). Association between vitamin D and risk of cardiovascular disease in Chinese rural population. *PLoS One.* 14: e0217311.

Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, Gu H, Wang Y, Wang Y, Liu G (2017). Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 105: 810-819.

Zhang Y, Liu Z, Duan L, Ji Y, Yang S, Zhang Y, Li H, Wang Y, Wang P, Chen J, Li Y (2020). Effect of Low-Dose Vitamin K2 Supplementation on Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Randomized Controlled Study. *Calcif Tissue Int.* 106: 476-485.

Zittermann A, Berthold HK, Pilz S (2021a). The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 75: 980-987.

Zittermann A, Berthold HK, Pilz S (2021b). Reply to Meshkini et al. *European Journal of Clinical Nutrition.*

Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Dittrich M, Börgermann J (2017). Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 38: 2279-2286.

Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Pilz S (2023). Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 62: 1833-1844.



## Über das BfR

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

## Über mikroco-wissen.de

[www.mikroco-wissen.de](http://www.mikroco-wissen.de) ist ein Informationsangebot des BfR rund um Vitamine, Mineralstoffe und zahlreiche sonstige Substanzen, die wir mit der Nahrung aufnehmen oder die als Nahrungsergänzungsmittel - kurz NEM – angeboten werden. Außerdem werden die Empfehlungen für Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln vorgestellt, die das BfR erarbeitet hat.



## Impressum

Herausgeber:

**Bundesinstitut für Risikobewertung**

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

**BfR** | Risiken erkennen –  
Gesundheit schützen