

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**

Gesunde Menschen in Deutschland nehmen in der Regel ausreichend Vitamine und Mineralstoffe über eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung zu sich. In diesem Zusammenhang ist auch der Verzehr von vitamin- und mineralstoffreichem Obst und Gemüse wichtig. Es gibt bislang keine Studien, die belegen, dass eine über den Bedarf hinausgehende Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen gesundheitsförderlich ist. In der Regel besteht daher kein Grund für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln.

Insbesondere die langfristige Einnahme von hochdosierten Nahrungsergänzungsmitteln kann gesundheitliche Risiken mit sich bringen, zum Beispiel bei Vitamin D. Zu diesem Ergebnis kommt das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nach der Auswertung wissenschaftlicher Daten zu möglichen gesundheitlichen Risiken von hohen Dosen Vitamin D aus entsprechenden Präparaten. Nach Aufnahme exzessiv hoher Dosen wurde in Fallberichten über Vitamin-D-Vergiftungen bei Kindern und Erwachsenen berichtet.

Eine Vergiftung infolge einer exzessiven Vitamin-D-Überdosierung zeigt sich durch eine ausgeprägte Erhöhung der Calciumwerte im Blutserum. Symptome einer solchen Hypercalcämie können z. B. Müdigkeit, Muskelschwäche, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen und Gewichtsverlust sein. Besteht die Hypercalcämie für längere Zeit, kann es zu Nierensteinen und einer Nierenverkalkung bis hin zu einer (irreversiblen) Abnahme der Nierenfunktion kommen.

Einige klinische Studien weisen darüber hinaus darauf hin, dass bereits die tägliche zusätzliche Gabe von 4.000 IE (100 µg) Vitamin D über längere Zeit im Vergleich zum Placebo bzw. geringeren Vitamin D Dosierungen die Knochendichte bei älteren Frauen stärker verringern und das Risiko von Stürzen steigern kann. Auch führte diese Dosis bei langfristiger Einnahme bei herzkranken Menschen zu einer Verschlechterung der Herzfunktion.

Anders als andere Vitamine kann der Körper Vitamin D unter Einfluss von Sonnenlicht in der Haut selbst bilden. Allerdings werden nicht immer ausreichende Vitamin-D-Spiegel durch die körpereigene Bildung erreicht, u.a. hängt dies neben der Sonneneinstrahlung auch vom


Alter und vom Hauttyp ab. Wer Vitamin D ergänzen möchte, kann auf Nahrungsergänzungsmittel mit bis zu 20 Mikrogramm Vitamin D pro Tagesdosis zurückgreifen.<sup>1</sup> Höhere Dosierungen sollten nur unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden.

Hochdosierte Vitamin-D-haltige Nahrungsergänzungsmittel werden darüber hinaus oft mit Vitamin K, insbesondere Vitamin K<sub>2</sub>, kombiniert. Inwieweit sich die Interaktion dieser beiden Vitamine positiv auf die Gesundheit auswirkt, ist derzeit unklar; für eine zuverlässige Risikobewertung liegen nicht genügend Daten vor.

Für Vitamin K empfiehlt das BfR, einem Nahrungsergänzungsmittel nicht mehr als 80 µg Vitamin K<sub>1</sub> oder nicht mehr als 25 µg Vitamin K<sub>2</sub> pro Tagesdosis zuzusetzen. Zu beachten ist, dass Vitamin K (sowohl Vitamin K<sub>1</sub> als auch K<sub>2</sub>) die therapeutische Wirkung von bestimmten blutgerinnungshemmenden Medikamenten (Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ) abschwächen kann. In Deutschland nehmen viele ältere Personen solche Medikamente zur Thrombose-Prophylaxe ein. Wer dies tut, sollte Vitamin K-haltige Nahrungsergänzungsmittel nur unter ärztlicher Kontrolle einnehmen.

<sup>1</sup> Für Säuglinge gelten besondere Bedingungen: die ärztlich kontrollierte Vitamin D-Prophylaxe mit 10 - 12,5 µg pro Tag (<https://www.gesund-ins-leben.de/fuer-fachkreise/bestens-unterstuetzt-durchs-1-lebensjahr/nachgefragt/warum-brauchen-saeuglinge-zusaetzlich-vitamin-d/>).

## Nahrungsergänzungsmittel mit hoher Dosis Vitamin D

<b>A</b> Betroffen sind unter anderem	ältere Personen, insbesondere Frauen				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei langfristiger Einnahme hochdosierter Vitamin D-Präparate (>100 µg pro Tag)	Sehr niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch	Sehr hoch
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei langfristiger Einnahme hochdosierter Vitamin D-Präparate (>100 µg pro Tag)	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [meist reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelgrau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nummer 065/2023 des BfR vom 7. Dezember 2023).

### Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil soll nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden. Dieses Risikoprofil konzentriert sich auf den Aspekt der Überdosierung von Vitamin D über Vitamin D haltige Präparate.

Für eine zuverlässige Risikobewertung von Kombinationen von Vitamin D mit Vitamin K liegen derzeit nicht genügend Daten vor.

### Zeile A – Betroffen sind

Prinzipiell können alle Altersgruppen von unerwünschten gesundheitlichen Effekten durch hochdosiertes Vitamin D betroffen sein. Mit Bezug auf die Knochendichte wurden negative Effekte insbesondere bei älteren Frauen beobachtet.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat vorhandene wissenschaftliche Daten dahingehend geprüft, ob die Einnahme hoher Dosen Vitamin D und Vitamin K2 (mit jeweils 100 Mikrogramm pro Tag oder mehr) aus Nahrungsergänzungsmitteln mit gesundheitlichen Risiken einhergeht.

## 2 Ergebnis

Nahrungsergänzungsmittel mit hohen Dosen Vitamin D und Vitamin K, teils in Kombination miteinander, sind in großer Zahl im Handel erhältlich. Da meist keine Einschränkungen für die Verwendungsdauer aufgeführt werden, kann davon ausgegangen werden, dass solche Dosen langfristig, möglicherweise über mehrere Monate oder sogar Jahre, eingenommen werden.

### 2.1 Vitamin D

Der zusätzliche Verzehr von Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln mit Tagesdosen von 4.000 IE (100 µg) und mehr führt zur Überschreitung des *Tolerable Upper Intake Levels* (UL). Der UL, der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) auf Basis von Studien abgeleitet wird, ist die maximale Aufnahmemenge eines Nährstoffes aus allen Quellen, die täglich gerade noch aufgenommen werden kann, ohne dass langfristig gesundheitliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Mit der Überschreitung des ULs erhöhen sich dosisabhängig die Unsicherheiten hinsichtlich möglicher gesundheitlicher Risiken, insbesondere bei langfristigem Verzehr.

Darüber hinaus wurde in klinischen Studien bei älteren Frauen nach einer langfristigen Vitamin-D-Supplementierung von 4000 IE (100 µg) oder mehr pro Tag im Vergleich zu geringeren Vitamin-D-Gaben dosisabhängig eine stärkere Verringerung der Knochendichte (die untersuchten Männer waren nicht betroffen) sowie eine erhöhte Rate an Stürzen beobachtet. Ferner führte bei Personen mit Herzerkrankungen die Gabe von 4000 IE (100 µg) pro Tag über drei Jahre zu einer Verschlechterung der Herzfunktion. Auch wurde nach der Einnahme von 4000 IE (100 µg) Vitamin D pro Tag im Vergleich zu geringeren Dosen oder Placebo ein leicht vermehrtes Auftreten von Hypercalcämien beobachtet, d. h. erhöhte Calcium-Serum-Gehalte. Im Falle einer andauernden Hypercalcämie kann diese zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen.

Die Verwendung von hochdosierten Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln für die Ergänzung der täglichen Ernährung ist ernährungswissenschaftlich nicht begründbar, da auch ohne Sonnenlichtbestrahlung der Haut ein Verzehr von 20 µg (800 IE) Vitamin D am Tag ausreicht, um adäquate 25-OH-D-Serumspiegel von 50 Nanomol (nmol)/L (20 Nanogramm (ng)/Milliliter (ml)) zu erreichen. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus großen Interventionsstudien mit Vitamin D (> 2000 Teilnehmern und Teilnehmerinnen) haben gezeigt, dass ein über den adäquaten Vitamin-D-Spiegel hinausgehendes Anheben der 25-OH-D-Serumkonzentrationen in supraphysiologische Bereiche in der Regel keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Anhand der hier aufgeführten klinischen Studien kann man aber davon ausgehen, dass langfristig vorliegende 25-OH-D-Serumwerte oberhalb von 100 nmol/L für bestimmte vulnerable Subgruppen mit einem Risiko für gesundheitlich adverse (= unerwünschte) Effekte verbunden sind.

Darüber hinaus weisen eine Reihe von großen Kohorten-Studien auf einen U- bzw. reverse-J-förmigen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamt- sowie der Herzkreislauf-Mortalität hin. Demnach korrelieren sowohl 25-OH-D-Serumkonzentrationen unterhalb von 30-40 nmol/L als auch oberhalb von 75 nmol/L positiv mit der Gesamt- und Herzkreislauf-Mortalität. Auf Basis der vorliegenden klinischen Studien wurde gezeigt, dass Serumkonzentrationen von mehr als 75 nmol/L durch langfristig tägliche Zufuhrmengen von

4000 IE (100 µg) Vitamin D erreicht werden können, selbst bei Personen mit zunächst vorliegendem Vitamin-D-Mangel. Aus der epidemiologischen Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität kann zwar keine Ursache-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden, jedoch weist sie darauf hin, dass langfristig mit der regelmäßigen Aufnahme von Vitamin D in Mengen, die weit über dem physiologischen Bedarf liegen, möglicherweise ein erhöhtes Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Schlussendlich kann man anhand der vorliegenden Daten davon ausgehen, dass zusätzlich aufgenommene hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit 4.000 IE (100 µg) Vitamin D oder mehr, im Vergleich zu geringer dosierten Präparaten keinen größeren Nutzen haben, dafür aber bei langfristiger Verwendung insbesondere bei vulnerablen Subgruppen wie älteren Frauen oder Herzpatientinnen und -patienten das Risiko für adverse Effekte erhöhen. Diese (möglichen) Risiken müssen zusätzlich im Kontext eines wachsenden Marktes an Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln betrachtet werden.

Daher empfiehlt das BfR eine Höchstmenge von 20 µg pro Tagesverzehrempfehlung für Nahrungsergänzungsmittel<sup>2</sup>, um zu gewährleisten, dass die Aufnahme von Vitamin D aus allen Lebensmittelquellen sicher ist.

## 2.2 Vitamin K

Vitamin K ist der Oberbegriff für eine Reihe von Verbindungen, die sich von 2-Methyl-1,4-Naphthochinon ableiten lassen und natürlicherweise als Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon) und Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinone) vorkommen. Diese Risikobewertung konzentriert sich insbesondere auf den Zusatz von Vitamin K<sub>2</sub> in Form von MK-7 zu bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln.

Die wissenschaftlichen Kenntnisse zu Menachinonen, insbesondere zu MK-7, sind zurzeit noch unvollständig. So bestehen z. B. Unklarheiten über die Exposition gegenüber MK-7 aus der üblichen Nahrung, über den physiologischen Bedarf sowie den Normbereich der Serumkonzentrationen, auch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand der Bevölkerung.

In den bislang vorliegenden Studien zur Supplementierung von MK-7 (bis etwa 400 µg/Tag) wurden keine negativen gesundheitlichen Effekte beobachtet. Unter Berücksichtigung der insgesamt vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz, gibt es daher zurzeit keine Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels mit 100 µg MK-7 pro Tagesdosis durch Erwachsene. Dies gilt, sofern Warnhinweise für Personen angebracht werden, die Blutgerinnungshemmer vom Cumarin-Typ verwenden.

Einschränkend ist anzumerken, dass in den bisherigen Studien meist nur kleine Stichproben von postmenopausalen Frauen (z. T. mit Osteopenie) oder chronisch Kranken (Patientinnen und Patienten nach Lungen-, Nieren- oder Herztransplantation, mit chronischen Nierenerkrankungen und dialysepflichtige Menschen, Personen mit Typ-2-Diabetes oder koronaren Herzerkrankungen) über relativ kurze Zeit und im Allgemeinen ohne Follow-up untersucht wurden, so dass unklar ist, ob die Befunde aus diesen Studien auf die gesunde

<sup>2</sup> Für Säuglinge gelten besondere Bedingungen: die ärztlich kontrollierte Vitamin D-Prophylaxe mit 10 - 12,5 µg pro Tag (<https://www.gesund-ins-leben.de/fuer-fachkreise/bestens-unterstuetzt-durchs-1-lebensjahr/nachgefragt/warum-brauchen-saeuglinge-zusaetzlich-vitamin-d/>).

Allgemeinbevölkerung übertragen werden können. Auch gibt es zurzeit nur wenige Studien, in denen Vitamin K und Vitamin D zusammen supplementiert wurden.

Es sind weitere Studien erforderlich, um die (Langzeit-)Wirkungen von Vitamin K-Supplementen in Form von MK-7 bei Gesunden, allein und in Kombination mit Vitamin D, zu untersuchen.

Die Behauptung, dass Vitamin K<sub>2</sub> dem Risiko einer Gefäßverkalkung durch hohe Vitamin-D-Einnahmen vorbeugt, ist bislang wissenschaftlich nicht belegt.

Das BfR empfiehlt, eine Höchstmenge von 25 µg Vitamin K<sub>2</sub> pro Tagesverzehrempfehlung eines Nahrungsergänzungsmittels (bei Personen ab 15 Jahren) nicht zu überschreiten. Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, sollten vor Verzehr von Vitamin K-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln ärztlichen Rat einholen.

## 3 Begründung

### 3.1 Vitamin D

#### 3.1.1 Charakterisierung der Substanz

Vitamin D ist der Oberbegriff für eine Reihe biologisch aktiver Calciferole. Man unterscheidet zwischen dem in Pilzen vorkommenden Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) und dem tierischen Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) (Holick, 2007; Linseisen et al., 2011). 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 das Vitamin D in Fettzellen gespeichert und wieder freigesetzt werden. Im Blutkreislauf werden Vitamin D<sub>3</sub> und D<sub>2</sub> an ein spezifisches Vitamin-D-bindendes-Protein (DBP) gebunden und zur Leber transportiert, wo sie durch eine Hydroxylase in 25-Hydroxyvitamin D (25-OH-D) – auch Calcidiol genannt – umgewandelt werden (Holick, 2007). Das 25-OH-D wird erst in der Niere durch die 25-1 $\alpha$ -Hydroxylase in die eigentlich aktive Form Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-Vitamin-D; 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D) metabolisiert (Holick, 2007; Jones, 2008).

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle bei der Calcium-Homöostase und damit für die Knochengesundheit. Ein Absinken des im Blut zirkulierenden Calciums stimuliert die Nebenschilddrüse, Parathormon auszuschütten, das wiederum die Niere anregt, aktives 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D zu bilden. Der aktive Vitamin-D-Metabolit steigert den Serum-Calciumspiegel, indem er die Calciumresorption aus dem Dünndarm erhöht, die Ausscheidung aus der Niere verringert sowie Calcium aus dem Knochen mobilisiert (DiGirolamo et al., 2012; Holick, 2007).

Die Tatsache, dass der Vitamin-D-Rezeptor und Vitamin-D-Stoffwechsellenzyme nahezu ubiquitär im Körper exprimiert werden, weist darauf hin, dass Vitamin D neben den Effekten auf die Knochengesundheit viele extraskelettale Wirkungen haben könnte (Bouillon et al., 2022).

### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

Für Vitamin D besteht sowohl bei einer zu geringen als auch bei einer zu hohen Aufnahme ein gesundheitliches Gefährdungspotenzial. Im Rahmen dieser Stellungnahme steht die Bewertung einer möglichen zu hohen Vitamin-D-Aufnahme im Mittelpunkt.

Eine Vitamin-D-Überdosierung ist durch die endogene Synthese nicht möglich, da eine exzessive UVB-Bestrahlung zu einer Degradierung von Pro-Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> in inaktive Fotoprodukte führt (Holick, 2007). Hohe orale Aufnahmen können dagegen zu einer Intoxikation führen (IOM, 2011).

Angezeigt wird eine Vitamin-D-Intoxikation durch erhöhte Calciumwerte im Serum (Hypercalcämie), wobei in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge bereits nach kurzer Zeit (Tagen bis Wochen) klinische Symptome auftreten können. Die klinischen Symptome, die beim Menschen mit einer Hypercalcämie einhergehen können, sind Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Tachykardie, Arrhythmie, Calcifizierung weicher Gewebe, Gewichtsverlust und Hypercalciurie. Eine andauernde Hypercalcämie kann zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen (EFSA, 2012).

In diesem Zusammenhang wird auf mehrere veröffentlichte Fallbeispiele verwiesen (nur veröffentlichte Fälle in Deutschland aufgeführt); auf drei von diesen hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) aufmerksam gemacht (AkdÄ, 2017, 2022): Zwei ältere Personen (78 bzw. 60 Jahre) hatten sich eigenständig hochdosierte Vitamin-D-Präparate aus dem Internet besorgt und täglich hohe Dosen eingenommen (10.000 IE (250 µg) bzw. 50.000 IE (1250 µg) pro Tag). Beide entwickelten ein akutes Nierenversagen bei ausgeprägter Hypercalcämie. Hinweise auf alternative Ursachen wie primären Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose oder Tumorerkrankung gab es nicht. Der Zustand der Patientin, die 10.000 IE pro Tag eingenommen hatte, besserte sich unter forcierter diuretischer Therapie und peroraler Kortisongabe. Der Patient, der täglich 50.000 IE eingenommen hatte, entwickelte schwere Komplikationen und trug eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz davon (Nierenbiopsie: schwerer tubulärer Schaden mit Mikroverkalkungen, passend zu hypercalcämischer Schädigung) (AkdÄ, 2017).

Der dritte Fall, auf den die AkdÄ hingewiesen hatte, betraf einen sieben Monate alten Säugling, der wegen Gewichtsabnahme, Exsikkose (Dehydratation) und Vigilanzminderung auf die Intensivstation aufgenommen wurde (AkdÄ, 2022). Das Gespräch mit den Eltern ergab, dass der kleine Patient zwar anfänglich die ärztlich verordnete Vitamin-D-Prophylaxe mit 500 IE pro Tag (12,5 µg pro Tag) erhalten hatte. Seit etwa fünf Monaten war aber auf Anraten von Freunden auf ein hochkonzentriertes Vitamin-D-haltiges Nahrungsergänzungsmittel (NEM) umgestellt worden, das über das Internet bezogen wurde. Täglich erhielt der Säugling etwa 40 Tropfen Vitamin D<sub>3</sub> (ca. 40.000 IE entsprechend 1000 µg). Die Konzentration von 25-OH-D im Serum war mit über 600 ng/ml extrem erhöht, Parathormon deutlich supprimiert. Es wurde die Diagnose einer ausgeprägten chronischen Vitamin-D-Intoxikation mit Hypercalcämie und Nephrocalcinose gestellt. Unter vorübergehender Prednisolon- und Furosemid-Behandlung sowie calciumarmer Diät und Ausgleich der Elektrolyte besserte sich der Zustand des Kindes. Die Vitamin-D-Substitution wurde beendet. Furosemid sowie die kalziumarme Diät wurden ambulant fortgeführt. Drei Wochen nach der Entlassung lagen die 25-OH-D-Werte noch bei 278 ng/ml. Die langdauernde Erhöhung von 25-OH-D im Serum ist durch die lange Halbwertszeit begründet.

Ein weiterer veröffentlichter Fall betraf einen drei Jahre alten Jungen, der im Rahmen der U7-Untersuchung bei der niedergelassenen Kinderärztin auffällig geworden war (Simon, 2022). Aufgrund der Apathie des Kindes, der klinischen Zeichen des Volumenmangels mit Gewichtsverlust sowie anamnestischer Polydipsie/Polyurie erfolgte die sofortige Einweisung in die Klinik. Die Eltern berichteten von seit einigen Tagen bestehender Lethargie, Appetitlosigkeit, gelegentlichem Erbrechen sowie einer akuten Obstipation. Im ausführlichen Gespräch mit den Eltern gaben diese auf Nachfrage an, dem Jungen mehrmals wöchentlich ein im Internet erworbenes Vitamin-D-Präparat zu verabreichen. Dieses NEM enthielt 5000 IE Cholecalciferol pro Tropfen. Der Junge hatte seit etwa drei Monaten mehrmals wöchentlich eine nahezu vollständig gefüllte Pipette erhalten. Die genau verabreichte Dosis konnte retrospektiv nicht ermittelt werden. Auf dem Präparat selbst war eine Dosierempfehlung von einem Tropfen alle fünf Tage für Erwachsene angegeben. Die labormedizinische Diagnostik zeigte eine ausgeprägte Hypercalcämie ( $> 250$  nmol/L) sowie eine metabolische Alkalose und eine erhöhte Lipase. Eine weiterführende Diagnostik zeigte neben der akuten Obstipation eine Nephrocalcinose Typ 2a, EKG-Auffälligkeiten (QRS-Verbreiterung, QT-Zeit-Verkürzung) sowie erhöhte Blutdruckwerte. Nach Infusionstherapie zum Ausgleich des Flüssigkeitsmangels, Furosemid-Therapie zur forcierten Diurese, einmaliger Gabe von Prednisolon sowie Zoledronsäure nach refraktärer Hypercalcämie konnte der Junge nach zehn Tagen stationären Aufenthalts entlassen werden.

Die EFSA hat im Jahr 2023 die Ableitung des „*Tolerable Upper Intake Level*“ (UL) für Vitamin D aktualisiert (EFSA, 2023). In der vorherigen EFSA-Bewertung aus dem Jahre 2012 wurde zur Ableitung eines UL für Vitamin D die Hypercalcämie als Indikator für eine Vitamin D-Toxizität verwendet (EFSA, 2012). In der aktuellen Bewertung wurde nun zusätzlich die Hypercalciurie berücksichtigt, da diese früher auf eine zu hohe Vitamin-D-Aufnahme hinweist. Die Höhe des ULs wurde durch die aktuelle Stellungnahme nicht geändert (EFSA, 2023): Für Erwachsene, einschließlich Schwangeren und Stillenden, sowie für 11- bis 17-jährige Kinder und Jugendliche ergab sich ein UL von  $100 \mu\text{g}$  (4.000 IE) und für die 1- bis 10-jährigen Kinder von  $50 \mu\text{g}$  (2.000 IE) pro Tag. Für die unter sechsmonatigen Kinder legte die EFSA einen UL von  $25 \mu\text{g}$  (1.000 IE) pro Tag und für die sieben- bis unter zwölfmonatigen Säuglinge von  $35 \mu\text{g}$  (1.400 IE) pro Tag fest (EFSA, 2023).

Der Endpunkt Hypercalcämie charakterisiert im Wesentlichen eine Vitamin-D-Intoxikation, die mit großen individuellen Unterschieden bei 25-OH-D-Serumkonzentrationen ab  $160$  nmol/L aufwärts beobachtet werden kann (Perez-Barrios et al., 2016). In großen nationalen Kohorten-Studien zeigte sich jedoch sowohl bei 25-OH-D-Serumkonzentrationen unter  $30$  nmol/L als auch bei Serumwerten ab  $75$  bis  $100$  nmol/L eine erhöhte Gesamtmortalität (Durup et al., 2012; Melamed et al., 2008; Sempos et al., 2013). Insgesamt ergibt sich in diesen Studien eine U bzw. reverse-J-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität. In der nationalen Kohorte der USA, NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*; 13.331 Probandinnen und Probanden  $\geq 20$  Jahre), in der die Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 1988 bis 1994 gemessen worden waren und von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern von 1991 bis 2000 auch Mortalitätsdaten vorlagen, zeigte sich ein erster Hinweis für eine derartige Korrelation (Melamed et al., 2008). In einem zweiten Follow up über weitere sechs Jahre, 15 Jahre nach Studienbeginn, konnte die reverse-J-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamtmortalität bestätigt werden, wobei aber keine Kausalitätsbeziehungen abgeleitet werden konnten (Sempos et al., 2013). Durch eine nachfolgende Standardisierung des verwendeten Assays zur 25-OH-D-Bestimmung in der NHANES III-Kohorte wurden die 25-OH-D-Werte nach unten



korrigiert, was dazu führte, dass die Anzahl der Personen mit hohen 25-OH-D-Serumspiegeln geringer wurde. In der korrigierten Auswertung ist zwar noch derselbe Trend hinsichtlich des Anstieges der Mortalität bei hohen Serumspiegeln zu beobachten, jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der wenigen Personen mit hohen Serumspiegeln nicht mehr signifikant (Durazo-Arvizu et al., 2017).

Auch in der Kopenhagener Vitamin-D-Studie (CopD-Studie), in der die Daten von 247.574 Personen ausgewertet wurden, zeigte sich eine reverse-J-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamtmortalität (Durup et al., 2012) und zusätzlich auch zur kardiovaskulären Mortalität (Durup et al., 2015). In allen diesen Studien zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei 25-OH-D-Serumwerten unterhalb von 30 nmol/L, aber auch bei Werten oberhalb von 75 bis 100 nmol/L 25-OH-D.

In einer kleineren Studie mit 477 Menschen, die einen akuten Herzinfarkt erlitten hatten, wurde gleichfalls ein U-förmiger Zusammenhang zwischen 25-OH-D-Spiegeln und der Mortalitätsrate beobachtet. Patientinnen und Patienten mit Serumwerten < 25 nmol/L und > 75 nmol/L wiesen eine höhere Mortalitätsrate auf als solche mit mittleren 25-OH-D-Werten (Aleksova et al., 2016).

Andere Studien konnten dagegen keinen U- bzw. J-förmigen Zusammenhang zwischen 25-OH-D-Serumkonzentrationen und Mortalität zeigen (Gaksch et al., 2017; Heath et al., 2017). Jedoch war auch bei diesen Studien die Anzahl der Individuen mit hohen Serumkonzentrationen zu gering, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen, die etwaige Zusammenhänge hätte zeigen können.

Darüber hinaus zeigte eine Meta-Analyse, in der 34 Publikationen mit 180.667 Teilnehmerinnen und Teilnehmern betrachtet wurden (32 Studien wurden in die Analyse einbezogen), eine J-förmige Korrelation zwischen der 25-OH-D-Serumkonzentration und der Gesamtzahl der kardiovaskulären Erkrankungsereignisse (Zhang et al., 2017).

In einer kleineren Studie mit 1078 auf dem Land lebenden Personen aus der chinesischen Provinz Henan wurde ebenfalls eine U-förmige Assoziation zwischen 25-OH-D-Werten und dem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gefunden (Wang et al., 2019).

Ebenso zeigte eine Studie mit 4.418 aufgrund einer Herzerkrankung operierten Patientinnen und Patienten, dass sowohl 25-OH-D-Serumspiegel unterhalb von 30 nmol/L als auch oberhalb von 100 nmol/L postoperativ mit schwerwiegenden kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert waren (Zittermann et al., 2013).

In der EPIC-Norfolk-Kohorte-Studie (N = 14.624, 42 bis 82 Jahre) wurde bei den älteren Teilnehmerinnen und Teilnehmern (n = 748; ≥ 65 Jahre) ein J-förmiger Zusammenhang zwischen 25-OH-D-Serumwerten und dem Risiko für Frakturen beobachtet. Bei Älteren stieg das Risiko für Frakturen bei 25-OH-D-Serumwerten oberhalb von 70 bis 90 nmol/L und unterhalb von 50 nmol/L. Bei den jüngeren Teilnehmerinnen und Teilnehmern reduzierte sich das Frakturrisiko mit steigenden 25-OH-D-Spiegeln (Julian et al., 2016).

Auch in einer australischen Studie wurde in einer Kohorte von in Wohngemeinschaften lebenden älteren Männern (N = 1662; 70 bis 97 Jahre) in einem Follow up von 4,3 Jahren ein U-förmiger Zusammenhang zwischen 25-OH-D-Serumwerten und dem Risiko für Frakturen beobachtet. Das Frakturrisiko war bei Männern mit 25-OH-D-Werten im untersten Quintil ( $\leq 36$  nmol/L; Hazard Ratio [HR] = 3,5; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,7 – 7,0) und im

obersten Quintil ( $> 72$  nmol/L; HR = 2,7; 95%-KI 1,4 – 5,4) im Vergleich zu Männern mit Serumwerten im 4. Quintil ( $\geq 60$  bis  $\leq 72$  nmol/L) am größten (Bleicher et al., 2014).

Ein U-förmiger Zusammenhang zwischen 25-OH-D-Serumwerten und dem Risiko für „Gebrechlichkeit“ wurde bei älteren männlichen Veteranen (N = 238) in einem Pflegeheim auf Hawaii gefunden (Kojima et al., 2017).

In einer großen prospektiven Kohorten-Studie mit 6.307 Frauen im Alter von  $\geq 69$  Jahren wurde gleichfalls ein U-förmiger Zusammenhang zwischen „Gebrechlichkeit“ und 25-OH-D-Werten beobachtet. Zu Beginn der Studie waren sowohl Serumspiegel  $< 50$  nmol/L als auch Serumspiegel  $> 75$  nmol/L mit einem erhöhten Risiko für Gebrechlichkeit assoziiert. Bei den zu Beginn der Studie nicht „gebrechlichen“ Frauen zeigte sich in einem Follow up nach 4,5 Jahren ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität und erstmaliger Gebrechlichkeit bei 25-OH-D-Serumspiegeln unterhalb von 50 nmol/L (Ensrud et al., 2010). In einer vergleichbaren Studie mit 1.606 älteren Männern aus Gemeinschaftseinrichtungen wurde zu Beginn der Studie nur bei niedrigen Serumwerten unterhalb von 50 nmol/L ein Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und 25-OH-D-Werten beobachtet; eine U-förmige Assoziation bestand bei Männern somit nicht (Ensrud et al., 2011).

Durch diese epidemiologischen Studien kann zwar keine Ursache-Wirkungsbeziehung begründet werden, jedoch spricht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus mehreren großen Bevölkerungsstudien dafür, dass der Effekt real ist.

### **3.1.3 Exposition**

Die Exposition des Menschen mit Vitamin D resultiert aus der Dauer der Bestrahlung der Haut mit UVB-Strahlung (Sonnenlicht oder Solarium) und dem Verzehr von Lebensmitteln bzw. der Einnahme Vitamin-D-haltiger Supplemente. Die Beurteilung der Exposition erfolgt anhand des 25-OH-D-Serumwertes, da dieser Marker sowohl die endogene Synthese über die Haut als auch die exogene Zufuhr über die Nahrung/Supplemente widerspiegelt. Dabei entsprechen 25-OH-D-Serumspiegel von  $\geq 50$  nmol/L dem Referenzwert für eine adäquate Versorgung von 97,5 % der Bevölkerung. Serumwerte von weniger als 40 nmol/L verweisen auf ein erhöhtes Risiko für eine Unterversorgung, und bei Serumwerten ab 125 nmol/L aufwärts besteht ein erhöhtes Risiko für adverse gesundheitliche Effekte (Aloia, 2011; IOM, 2011). Aber auch bei 25-OH-D-Werten oberhalb von 75 bis 100 nmol/L wurde bereits ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität, Herz-Kreislauf-erkrankungen und -mortalität, Frakturen und Gebrechlichkeit beobachtet, wobei jedoch keine Kausalzusammenhänge belegt werden können (siehe Abschnitt 3.1.2).

#### **3.1.3.1 Vitamin-D-Serumwerte der deutschen Bevölkerung**

Bundesweit repräsentative Daten zur Vitamin-D-Versorgung der deutschen Bevölkerung wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) in den Jahren 2003 bis 2006 und der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) in den Jahren 2008 bis 2011 erhoben (Rabenberg et al., 2015; Rabenberg et al., 2018).

Die Auswertung der Datenerhebung zu 25-OH-D-Serumwerten aus der KiGGS Welle 2 ist derzeit noch nicht verfügbar. Die in der KiGGS-Basiserhebung mit einer immunologischen Methode ermittelten 25-OH-D-Serumwerte (Rabenberg et al., 2015) wurden im Rahmen

eines internationalen Vitamin-D-Standardisierungsprogrammes des amerikanischen *National Health Institutes* (NIH) nach oben korrigiert (Cashman et al., 2016; Rabenberg et al., 2018).

Demnach lag im Mittel die korrigierte 25-OH-D-Serumkonzentration bei Erwachsenen bei etwa 50 nmol/L und bei Kindern bei etwa 54 nmol/L (Rabenberg et al., 2018). Etwa 54 % der Kinder und Jugendlichen sowie 44 % der Erwachsenen wiesen einen adäquaten Vitamin-D-Status mit Serumspiegeln von 50 nmol/L (20 ng/ml) und mehr auf, während etwa 33 % der Kinder und Jugendlichen und 41 % der Erwachsenen im suboptimalen Bereich lagen (30 bis ≤ 50 nmol/L bzw. 12 bis ≤ 20 ng/ml). Etwa 13 % der Kinder und Jugendlichen und 15 % der Erwachsenen wiesen das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel auf (< 30 nmol/L bzw. < 12 ng/ml).

Serumwerte oberhalb von 75 nmol/L wiesen 16,2 % der deutschen Kinder und 9,1 % der deutschen Erwachsenen auf (Cashman et al., 2016).

Damit zeigen die 25-OH-D-Serumwerte sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen, dass ein großer Teil der deutschen Bevölkerung adäquat versorgt ist. Jedoch besteht bei etwa 13 % der Kinder und 15 % der Erwachsenen das Risiko eines Vitamin-D-Mangels. Andererseits weisen aber bereits jetzt 16,2 % der Kinder und 9,1 % der Erwachsenen Serumwerte in höheren Bereichen auf, in denen ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität, Herzkreislauferkrankungen und -mortalität, Frakturen und Gebrechlichkeit in einigen Kohortenstudien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 3.1.2).

### 3.1.3.2 Alimentäre Vitamin-D-Zufuhr der deutschen Bevölkerung

Der im Jahr 2012 aktualisierte Schätzwert für eine angemessene Zufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) von 20 µg pro Tag für Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr gibt an, wie allein durch die orale Aufnahme von Vitamin D, d. h. ohne Berücksichtigung der endogenen Synthese, ein adäquater 25-OH-D-Serumspiegel von 50 nmol/L erreicht werden kann (D-A-CH, 2012). Die Ableitung der DGE basiert auf den Ergebnissen einer Studie aus Irland (Cashman et al., 2008). Gemäß dieser Studie wird in der irischen Bevölkerung in den Wintermonaten mit einer Vitamin-D-Zufuhr (als Supplement) von 10 µg pro Tag bei ca. 50 % der Bevölkerung eine 25-OH-D-Konzentration von über 50 nmol/L erreicht und bei einer Zufuhr von 20 µg pro Tag bei 90 bis 95 % der Bevölkerung. Somit lässt sich feststellen, dass die D-A-CH-Gesellschaften besonders gefährdete Personengruppen für eine Vitamin-D-Unterversorgung, z. B. bei fehlender UVB-Exposition, bei der Ableitung des Schätzwertes für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr berücksichtigt haben.

Die EFSA definiert 15 µg pro Tag als adäquate Aufnahme (*Adequate Intake*) für Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr, wobei dieser Wert im Vergleich zum DGE-Schätzwert aber eine geringe endogene Synthese über die Haut berücksichtigt (EFSA, 2016).

Anhand der Aufnahmewerte für Kinder aus der DONALD (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed)-Studie (Kersting, 2008) und der bundesweit repräsentativen EsKiMo II (Ernährungsstudie als KiGGS-Modul)-Studie (Mensink et al., 2020) sowie für Erwachsene aus der NVS (Nationale Verzehrstudie) II (MRI, 2008) zeigt sich, dass die Zufuhr von Vitamin D über herkömmliche Lebensmittel mit im Mittel von ca. 2 bis 4 µg pro Tag gering ist, was auf den natürlicherweise geringen Gehalt an Vitamin D in Lebensmitteln zurückzuführen ist.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien und bei ausreichender Sonnenstrahlung etwa 80-90 % des Vitamin D im Körper aus der endogenen Synthese der Haut stammen und Cholecalciferol und Ergocalciferol aus der normalen Ernährung nur zu etwa 10-20 % zur Deckung des Vitamin D-Bedarfs beitragen (Holick, 2007; Linseisen et al., 2011).

### 3.1.3.3 Vitamin-D-Zufuhr durch angereicherte Lebensmittel, Novel-Food-Produkte und Nahrungsergänzungsmittel (NEM)

Abgesehen von wenigen Ausnahmen bedarf in Deutschland die Vitamin-D-Anreicherung von Lebensmitteln einer Ausnahmegenehmigung nach § 68 LFGB oder Allgemeinverfügung nach § 54 LFGB durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

Darüber zugelassen hat das BVL bislang die Anreicherung von Frischkäsezubereitungen (1,25 µg/100 g), Frühstückszerealien (3 µg/100 g), Speiseölen (2,0 µg/100 g), flüssigen Pflanzenfettzubereitungen (2,3 µg/100g), Pflanzencremes (4,0-7,8 µg/100 g), Margarinen/Streichfetten (7,5 µg/ 100 g), Erfrischungsgetränken (2,5 µg/ 330 ml) (BVL, 2017a, 2022) und Erfrischungsgetränken für Sportler (7,5 µg/ 500 ml (BVL, 2017b); 4,0 µg/500 ml (BVL, 2023)).

Ferner wurden über das Novel-Food-Verfahren bereits UV-bestrahlte Bäckerhefe mit definierten Höchstgehalten an Vitamin D2 zur Verwendung in verschiedenen Lebensmittelkategorien<sup>3</sup>, UV-bestrahlte Milch (0,1 - 3,2 µg Vitamin D3/100 g), UV-bestrahltes Brot (3 µg Vitamin D2/100 g), UV-bestrahlte Champignons (20 µg Vitamin D2/100 g Frischgewicht) und Vitamin D2-Pilzpulver zur Verwendung in verschiedenen Lebensmittelkategorien<sup>4</sup> zugelassen (Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470, konsolidierte Fassung vom 22.08.2023).

NEM in Form von Multivitaminpräparaten enthalten überwiegend 5 µg Vitamin D pro Tagesverzehreinheit. Allerdings zeichnet sich in den letzten Jahren ab, dass vermehrt Vitamin-D-Mono-Präparate mit 20 bis 25 µg Vitamin D pro Tagesverzehreinheit auf den

<sup>3</sup> Höchstgehalte an Vitamin D2 in: Brot (5 µg/100 g), Backwaren (5 µg/100 g), Nahrungsergänzungsmitteln (gemäß der Richtlinie 2002/46/EG), frischer Hefe (45 µg/100 g), getrockneter Hefe (200 µg/100g), Gerichten (3 µg/100 g), Suppen und Salaten (5 µg/ 100 g), frittierten Erzeugnissen (5 µg/100g), Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung (gemäß der VO (EU) Nr. 609/2013), Verarbeitungserzeugnissen aus Obst (1,5 µg/100 g), verarbeitetem Gemüse (2,0 µg/100 g), Frühstückszerealien (4 µg/100 g), Teigwaren (5 µg/100 g), anderen Erzeugnissen auf Basis von Getreide (3 µg/100 g), Gewürzen einschließlich Würzmittel, Soßenzutaten, Dessertsoßen und Toppings (10 µg/100 g), Proteinerzeugnissen (10 µg/100 g), Käse (2 µg/100 g), Dessertspeisen (2 µg/ 100g), fermentierter Milch (1,5 µg/100 g), Milchpulver (25 µg/100 g), Erzeugnissen auf Milchbasis, Molke und Rahm (0,5 µg/100 g), Analoga von Fleisch- und Milchprodukten (2,5 µg/100 g) und in Tagesrationen sowie Mahlzeitenersatz für eine gewichtskontrollierende Ernährung (5 µg/100 g).

<sup>4</sup> Höchstgehalte an Vitamin D2 in: Frühstückszerealien (2,1-2,25 µg/100 g), Brot- und Backwaren (2,1-2,25 µg/100 g), Getreideerzeugnissen und Teigwaren (2,1-2,25 µg/100 g), Frucht- und Gemüsesäften/Nektaren (1,1-1,125 µg /100 g), Frucht- und Gemüsesaftpulver (12,4 µg/100 g), Frucht- und Gemüsekonzentrat (flüssig (3,4 µg/100 g), Erfrischungsgetränken (1,1 µg/ 100 ml), Milch und Milchprodukten (2,1-2,25 µg/100 g; Getränke: 1,125 µg/ 100 ml), Käse (2,25 µg/100 g), Milchpulver (21,3 µg /100 g), Molkepulver (14,1 µg/100 g), Mahlzeitenersatzriegel und Getränken (2,25 µg/100 g; Getränke: 1,125 µg/100 ml), Milchproduktanaloga (2,1-2,25 µg/100 g; Getränke: 1,1-1,125 µg/100 ml), Milchanaloga (1,1 µg/100 g), Fleischanaloga (2,1-2,25 µg/100 g), Suppen und Brühen (2,1-2,25 µg/100 g), Trockensuppen (22,5 µg/100 g), extrudierten Gemüsesnacks (2,1-2,25 µg /100 g), in Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke im Sinne der VO (EU) Nr. 609/2013, ausgenommen Lebensmittel für Säuglinge (15 µg/Tag), in Mahlzeitenersatz für eine gewichtskontrollierende Ernährung (2,1 µg/100 g bzw. 5 µg/ Mahlzeit) und in Nahrungsergänzungsmitteln gemäß Richtlinie 2002/46/EG für die allgemeine Bevölkerung, ausgenommen Säuglinge (15 µg/Tag).

Markt kommen. Aber auch Produkte mit sehr viel höheren empfohlenen Tagesverzehreinheiten sind erhältlich (VZ Niedersachsen, 2018).

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

#### 3.1.4.1 Risiken einer Vitamin-D-Supplementierung in Höhe oder oberhalb des UL in Abhängigkeit von 25-OH-D-Serumwerten

Auf die akut toxischen Wirkungen einer exzessiv hohen Vitamin-D-Aufnahme wurde bereits im Abschnitt 3.1.2 eingegangen.

Im Folgenden sollen mögliche Effekte einer moderat hohen Aufnahmedosis von Vitamin D (ab 4000 IE pro Tag entsprechend 100 µg pro Tag) in Abhängigkeit von 25-OH-D-Basisserumwerten dargestellt werden.

Mit Fokus auf eine tägliche Vitamin-D-Supplementierung im Bereich des UL (4000 IE) oder etwas höher wurde eine nicht-systematische PubMed-Literaturrecherche zu klinischen Studien der letzten 10 Jahre durchgeführt (Stand 07.09.2022). Die „letzten 10 Jahre“ wurden gewählt, weil die Ableitung des ULs in der früheren EFSA-Stellungnahme vor etwa 10 Jahren erfolgte und in der entsprechenden Stellungnahme bereits eine umfangreiche Literaturrecherche erfolgt war (EFSA, 2012). Die aktuelle Stellungnahme der EFSA zur Ableitung eines UL für Vitamin D aus dem Jahre 2023 war zum Zeitpunkt der Erarbeitung der hier vorliegenden Stellungnahme noch nicht verfügbar. Insgesamt wurden etwa 100 Studien identifiziert; bei etwa drei Viertel der Studien erfolgte die Behandlung mit 4000 IE, teilweise in Kombination mit höheren oder geringeren Dosen. Bei dem größten Teil der identifizierten Studien wurde entweder nicht über adverse Effekte berichtet oder es wurden keine oder keine signifikanten negativen Effekte beobachtet. Bei einem sehr kleinen Teil der Studien führte die Vitamin-D-Gabe bei einigen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu adversen Effekten. In diesen wenigen Studien wurden gezielt vulnerable Subgruppen wie ältere Menschen allgemein, ältere Frauen, Kinder und Menschen mit Erkrankungen untersucht, oder es wurde nach diesen Subgruppen stratifiziert.

Nachfolgend werden die Studien dargestellt, in denen über adverse Effekte berichtet wurde.

In der randomisierten doppelblinden *Calgary Vitamin Study* wurde die dosisabhängige Wirkung einer Vitamin-D-Supplementierung auf die Knochenmineraldichte (BMD) und Knochenstärke untersucht (Burt et al., 2020). Den 311 teilnehmenden Personen (Alter 55 bis 70 Jahre) wurde randomisiert eine Dosis von 400 IE, 4000 IE oder 10.000 IE zugeordnet. Die 25-OH-D-Basiswerte lagen im Mittel zwischen 75,3 und 82,7 nmol/L in den verschiedenen Gruppen. Nach drei Jahren Follow up betragen die Serumwerte im Mittel in der 400 IE-Gruppe 77,4 nmol/L, in der 4000 IE-Gruppe 132,2 nmol/L und in der 10.000 IE-Gruppe 144,4 nmol/L. Die tägliche Behandlung mit 4000 IE oder 10.000 IE Vitamin D über drei Jahre führte bei Frauen dosisabhängig zu einer stärkeren Verringerung der Knochendichte im Radius und der Tibia als im Vergleich zu einer Behandlung mit 400 IE. Bei Männern wurde dieser Effekt nicht beobachtet.

Darüber hinaus trat in der *Calgary Vitamin Study* dosisabhängig ab einer Gabe von 4000 IE pro Tag bei einigen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine Hypercalcämie auf (400 IE: 0 Personen; 4000 IE: 4 Personen; 10000 IE: 11 Personen) (Billington et al., 2020). In der 400 IE-Gruppe zeigte keine der Personen eine Hypercalcämie. Von den 15 Personen mit einer Hypercalcämie hatten 10 Personen ein zusätzliches Calcium-Supplement eingenommen.

Nach Absetzen des Calcium-Supplements bzw. Reduzierung der Calciumaufnahme aus Lebensmitteln normalisierten sich die Calciumspiegel wieder. Zwei Teilnehmende aus der 10000 IE-Gruppe mussten die Studie aufgrund der Hypercalcämie beenden.

In einer 12-monatigen, doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit älteren Frauen (N = 147) im Durchschnittsalter von 66 Jahren sollte die Wirkung von Vitamin D auf 25-OH-D-Serumwerte untersucht und als sekundärer Endpunkt Daten zur Häufigkeit von Stürzen gesammelt werden (Smith et al., 2017). Die Frauen erhielten randomisiert eine von sieben täglichen Dosen an Vitamin D (400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 oder 4800 IE) oder Placebo zugeteilt. Die mittleren 25-OH-D-Werte lagen zu Beginn der Studie bei 39 nmol/L (15,6 ng/ml) und wurden durch tägliche Dosen von 4000 IE Vitamin D nach 12 Monaten auf etwa 110 nmol/L (44 ng/ml) im Mittel angehoben (Gallagher et al., 2012). Die Ergebnisse zeigten, dass die Wirkung von Vitamin D auf Stürze einen U-förmigen Verlauf hatte. Es gab keine Abnahme der Stürze bei täglichen niedrigen Vitamin-D-Dosen (400 und 800 IE), eine signifikante Abnahme bei täglichen mittleren Dosen (1600, 2400, 3200 IE) und keine Abnahme bei täglichen hohen Dosen (4000 und 4800 IE) im Vergleich zu Placebo. Bezogen auf 25-OH-D-Serumwerte wurde die geringste Zahl an Stürzen bei 80 - 95 nmol/L (32 - 38 ng/ml) und ein Anstieg der Sturzrate ab 100 - 112,5 nmol/L (40 - 45 ng/ml) beobachtet. Diese Serumkonzentration wurde im Mittel mit einer Vitamin-D-Gabe von 4000 IE pro Tag erreicht.

In der randomisierten klinischen „*Study To Understand Fall Reduction and Vitamin D in You*“ (STURDY)-Studie sollte untersucht werden, bei welcher Vitamin-D-Dosis das Risiko für Stürze sinkt (Appel et al., 2021; Guralnik et al., 2022). Die 688 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ( $\geq 70$  Jahre, mittleres Alter 77,2 Jahre), die in Gemeinschaftseinrichtungen lebten und ein erhöhtes Sturzrisiko aufwiesen, erhielten entweder 200 IE (5  $\mu$ g) (Kontrolle), 1000 IE (25  $\mu$ g), 2000 IE (50  $\mu$ g) oder 4000 IE (100  $\mu$ g) Vitamin D pro Tag. Neben der Intervention war es den Teilnehmenden erlaubt, bis zu 1000 IE (25  $\mu$ g) Vitamin D oder bis zu 1200 Milligramm (mg) Calcium zusätzlich einzunehmen. In der „4000 IE-Gruppe“ lagen die Serumwerte zu Beginn der Studie im Mittel bei  $54 \pm 12$  nmol/L ( $21 \pm 5$  ng/ml) und nach 12 Monaten Intervention bei etwa  $123 \pm 37$  nmol/L ( $49 \pm 15$  ng/ml). Sieben Monate nach Beginn der Studie empfahl das *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) die Beendigung der 4000 IE-Gaben aufgrund höherer Raten pro 100 Personenjahre beim primären Endpunkt „erster Sturz“ und bei der Kombination „Krankenhausaufenthalt oder Tod“. Allerdings ist anzumerken, dass keine klare Kontrollgruppe vorlag und dass unzureichende Informationen über Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten, z. B. über etwaige Grunderkrankungen oder Medikamenteneinnahmen, dokumentiert wurden.

In einer Studie mit Kindern (N = 37) mit einer chronischen Nierenerkrankung sollte der Effekt von Vitamin D auf Hepcidin untersucht werden (Atkinson et al., 2017). Getestet wurde eine Dosis von 4000 IE pro Tag im Vergleich zu einer Dosis von 400 IE pro Tag über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Das mittlere Alter der Kinder betrug  $11 \pm 6$  Jahre. Die mittlere 25-OH-D-Serumkonzentration betrug zu Beginn der Studie im Interventionsarm 80 nmol/L (32 ng/ml) und stieg nach vier Wochen auf 96,3 nmol/L (38,5 ng/ml). Vitamin D hatte keinen Effekt auf die Hepcidin-Spiegel. Fünf der siebzehn Kinder aus der 4000 IE-Gruppe entwickelten entweder eine Hyperphosphatämie, Hypervitaminose D oder Nephrolithiasis (Nierensteine).

Die Vitamin-D- und Typ-2-Diabetes-Studie (D2d) ist eine doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die untersucht, ob eine Vitamin-D-Supplementierung von 4000 IE (100 µg) pro Tag bei Personen mit einem hohen Risiko für Typ-2-Diabetes die Inzidenz dieser Erkrankung reduzieren kann (Pittas et al., 2019). Die Teilnehmenden (N = 2423) wiesen ein mittleres Alter von  $60 \pm 10$  Jahren auf. Zu Beginn der Studie betrug der mittlere 25-OH-D-Serumspiegel  $70 \pm 25$  nmol/L ( $28 \pm 10$  ng/ml), und nach 24 Monaten wiesen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Vitamin-D-Gruppe einen mittleren Serumspiegel von  $135,8$  nmol/L ( $54,3$  ng/ml) auf. Das mittlere Follow up betrug 2,5 Jahre. In dieser Studie wurde auch die Sicherheit und Verträglichkeit einer täglichen Dosis von 4000 IE (100 µg) Vitamin D überprüft (Johnson et al., 2022). Die meisten erfassten adversen Effekte waren gleichmäßig zwischen den beiden Studienarmen (Vitamin D versus Placebo) verteilt. Jedoch litten in der Vitamin-D-Gruppe (20 von 1211) mehr als doppelt so viele Personen an Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit als in der Placebo-Gruppe (9 von 1212).

In der randomisierten Placebo-kontrollierten „*Effect of Vitamin D on All-cause Mortality in heart failure patients*“ (EVITA)-Studie sollte untersucht werden, ob eine tägliche Dosis von 4000 IE (100 µg) Vitamin D über drei Jahre die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz reduziert (N = 400; 18 bis 79 Jahre) (Zittermann et al., 2017). Die 25-OH-D-Basisserumkonzentrationen lagen zwischen 21,5 und 49,2 nmol/L. Es konnte keine positive Wirkung von Vitamin D auf die Gesamtmortalität nachgewiesen werden. In der Vitamin-D-Gruppe bestand im Vergleich zur Placebo-Gruppe aber ein größerer Bedarf an einer mechanischen Kreislaufunterstützung - *mechanical circulatory support* (MCS), insbesondere bei Personen mit anfänglichen 25-OH-D-Werten  $\geq 30$  nmol/L (Hazard Ratio (HR) 3,60 [95 % Confidence Interval (CI): 1,52- 8,57] (n = 19 vs. 7), was ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Erkrankung ist. Bei Patientinnen und Patienten in der Vitamin-D-Gruppe mit anfänglichen 25-OH-D-Werten  $< 30$  nmol/L zeigte sich kein signifikanter Bedarf an MCS. Auch blieben bei Personen in der Vitamin-D-Subgruppe mit anfänglichen 25-OH-D-Serumspiegeln  $< 30$  nmol/L die Vitamin-D-Spiegel über den gesamten Studienzeitraum von drei Jahren  $< 100$  nmol/L, während die Personen in der Vitamin-D-Gruppe, die anfänglich 25-OH-D-Werte  $\geq 30$  nmol/L aufwiesen, bereits nach sechs Monaten (erster Messzeitpunkt) und über die Studiendauer von drei Jahren hinweg 25-OH-D-Werte  $> 100$  nmol/L aufwiesen. Die Inzidenz einer Hypercalcämie war in der Vitamin-D-Gruppe (6,2 %) doppelt so hoch wie in der Placebo-Gruppe (3,1 %).

Im Folgenden werden Studien mit Vitamin-D-Bolus-Dosen dargestellt, die zusätzlich identifiziert wurden und in denen über adverse Effekte berichtet wurde.

In einer doppelblinden randomisierten Studie mit 200 in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Frauen und Männern im Alter von  $78 \pm 5$  Jahren, die schon einmal gestürzt waren, wurde untersucht, ob eine monatliche hochdosierte Vitamin-D-Behandlung über 12 Monate hinweg zu einer Verbesserung der Funktion der unteren Extremitäten führt (Bischoff-Ferrari et al., 2016). Die Kontrollgruppe wurde mit 24.000 IE Vitamin D pro Monat behandelt, während zwei andere Gruppen entweder 60.000 IE Vitamin D oder 24.000 IE Vitamin D und 300 µg Calcidiol (25-OH-D) pro Monat bekamen. Die mittleren anfänglichen 25-OH-D-Spiegel in den drei Gruppen lagen zwischen 46 und 52,25 nmol/L (18,4 und 20,9 ng/ml). Nach 12-monatiger Behandlung waren die 25-OH-D-Serumwerte auf 76 nmol/L (30,4 ng/ml) in der 24.000 IE-Kontrollgruppe, auf 100,3 nmol/L (40,1 ng/ml) in der 60.000 IE-Gruppe und auf 110,5 nmol/L (44,2 ng/ml) in der 24.000 IE + Calcidiol-Gruppe angestiegen. Im Vergleich zur Kontrolle (24.000 IE) führten die höheren monatlichen Vitamin-D-Dosen (60.000 IE bzw.

24.000 IE + Calcidiol) nicht zu einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten, sondern steigerten sogar die Häufigkeit von Stürzen.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit 2.256 in Gemeinschaftseinrichtungen lebenden Frauen ( $\geq 70$  Jahre) sollte untersucht werden, ob eine einmalige jährliche im Herbst oder Winter verabreichte Dosis von 500.000 IE 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 lagen die 25-OH-D-Serumwerte in der Vitamin-D-Gruppe bei etwas über 120 nmol/L, wobei 82 % bei 100 nmol/L oder höher und 24 % bei 150 nmol/L oder höher lagen. Nach 3 Monaten waren die medianen 25-OH-D-Spiegel in der Vitamin-D-Gruppe auf etwa 90 nmol/L abgesunken. Die älteren Frauen, die jährlich hochdosiertes orales Cholecalciferol erhalten hatten, wiesen 15 % mehr Stürze und 26 % mehr Frakturen auf als die 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 lagen, in dem die 25-OH-D-Serumspiegel über 100 nmol/L lagen.

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) sollte untersucht werden, ob eine einmalige jährliche im Herbst oder Winter verabreichte Dosis von 300.000 IE Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) über 3 Jahre das Risiko für Frakturen senkt (Smith et al., 2007). Vitamin D<sub>2</sub> zeigte keine positive Wirkung zur Vorbeugung von Frakturen bei den Teilnehmenden. Dagegen wurde bei Frauen in der Vitamin-D-Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen beobachtet, bei Männern war dieser Effekt nicht zu beobachten.

#### 3.1.4.2 Mögliche Risiken durch die Vitamin-D-Aufnahme über hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel

Teilweise werden hochdosierte freiverkäufliche NEM mit Verzehrempfehlungen von 4.000 IE Vitamin D pro Tag oder mehr im Handel angeboten. Dabei ist denkbar, dass Verbraucher und Verbraucherinnen diese Dosis auch langfristig über mehrere Jahre aufnehmen.

Durch den Verzehr eines solchen Produktes und unter Berücksichtigung der Vitamin-D-Aufnahme aus weiteren Quellen (z. B. angereicherten Lebensmitteln) wird eine Menge an Vitamin D aufgenommen, die zur Überschreitung des ULs führt. Der UL ist keine Verzehrempfehlung, sondern entspricht der chronischen Aufnahmemenge eines Nährstoffes aus allen Quellen, die nach dem jeweils gegebenen Stand des Wissens nicht zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen beim Menschen führt. Eine gelegentliche Nährstoffaufnahme in Höhe des UL ist nicht unmittelbar mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden. Allerdings steigt das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Effekte bei Aufnahmemengen oberhalb des UL aufwärts an.

So haben zwei klinische Studien gezeigt, dass die Gabe von 4.000 IE (100 µg) Vitamin D pro Tag, die unter Berücksichtigung des Vitamin D in sonstigen (angereicherten) Lebensmitteln zu einer Überschreitung des ULs führt, zu einem leicht vermehrten Auftreten von Hypercalcämien im Vergleich zu geringeren Gaben oder Placebo geführt hat (Billington et al., 2020; Zittermann et al., 2017). Zwar wurden die Hypercalcämien oft im Zusammenhang mit einer hohen Calciumaufnahme beobachtet, jedoch zeigte die Häufigkeit des Auftretens eine



Dosis-Wirkungsbeziehung zur Vitamin-D-Zufuhr, weshalb ein kausaler Zusammenhang angenommen werden kann. Da auch bei einem Teil der Allgemeinbevölkerung mit hohen Calciumzufuhren über die allgemeine Ernährung oder über Supplemente gerechnet werden muss, steigt durch die Aufnahme derartig hoher Dosen Vitamin D über NEM das Risiko für eine Hypercalcämie generell, aber insbesondere bei Personen mit hohen Calciumaufnahmen.

Darüber hinaus wurde in klinischen Studien gezeigt, dass bei älteren Frauen nach einer langfristigen Vitamin-D-Supplementierung von 4000 IE (100 µg) oder mehr pro Tag im Vergleich zu geringeren Dosen dosisabhängig eine stärkere Verringerung der Knochendichte (die untersuchten Männer waren nicht betroffen) sowie eine erhöhte Rate an Stürzen zu beobachten war (Burt et al., 2020; Smith et al., 2017). Auch zeigte sich nach Gabe von 4000 IE (100 µg) pro Tag über drei Jahre eine Verschlechterung der Herzfunktion bei Patientinnen und Patienten mit bereits vorliegender Herzerkrankung im Vergleich zum Placebo (Zittermann et al., 2017).

Die Ergebnisse werden durch mehrere Beobachtungsstudien unterstützt, in denen ein U-förmiger Zusammenhang zwischen adversen Herzkreislaufeffekten (Aleksova et al., 2016; Durup et al., 2015; Wang et al., 2019; Zhang et al., 2017), Frakturen (Julian et al., 2016; Bleicher et al. 2014) sowie Gebrechlichkeit (bei älteren Personen) (Ensrud et al., 2010; Kojima et al., 2017) und 25-OH-Spiegeln gezeigt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2). In diesen Beobachtungsstudien zeigte sich im Bereich der hohen Serumkonzentrationen ab einer 25-OH-D-Konzentration von 75 bis 100 nmol/L ein erhöhtes Risiko für die adversen Endpunkte. In den großen Beobachtungsstudien von Ensrud et al. mit 6307 Frauen (≥ 69 Jahre) (Ensrud et al., 2010) und 5995 Männern (≥ 69 Jahre) (Ensrud et al., 2011) ist im Bereich der hohen Serumspiegel die Assoziation zwischen 25-OH-D-Werten und erhöhter Gebrechlichkeit nur bei Frauen beobachtet worden. Kausalzusammenhänge können aus diesen epidemiologischen Studien nicht gezogen werden.

Mit Blick auf die Vitamin-D-Serumspiegel zeigen die klinischen Studien, dass durch die langfristige Einnahme von 4000 IE (100 µg) Vitamin D pro Tag bei adäquat mit Vitamin D versorgten Personen (25-OH-D-Wert: ~ 50 bis 75 nmol/L) (Appel et al., 2021; Burt et al., 2020; Gallagher et al., 2012; Pittas et al., 2019) oder nur leicht unterversorgten Personen (25-OH-D-Wert: ~ 40 nmol/L) (Gallagher et al., 2012) im Mittel sehr hohe 25-OH-D-Werte von > 100 nmol/L (> 40 ng/ml) erreicht werden. Auch bei Personen mit einem Vitamin-D-Mangel (25-OH-D-Wert < 30 nmol/L (< 12 ng/ml)) wurden durch die langfristige Gabe von 4000 IE pro Tag über drei Jahre 25-OH-D-Serumkonzentration von ca. 80 - 100 nmol/L erreicht (Zittermann et al., 2017).

In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass ein Verzehr von 20 µg (800 IE) Vitamin D am Tag - selbst ohne Sonnenlichtbestrahlung der Haut - ausreicht, um adäquate 25-OH-D-Serumspiegel von 50 nmol/L (20 ng/ml) zu erreichen (Cashman et al., 2008; D-A-CH, 2012).

Die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus den großen Interventionsstudien mit Vitamin D (VITAL, D2d, ViDA, Do-Health, CAPS) haben gezeigt, dass ein über den adäquaten Vitamin-D-Spiegel hinausgehendes Anheben der 25-OH-D-Serumkonzentrationen in supraphysiologische Bereiche in der Regel keinen zusätzlichen Nutzen bringt (Bouillon et al., 2022; Pilz et al., 2022; Scragg and Sluyter, 2021). Anhand der hier aufgeführten klinischen Studien kann man aber davon ausgehen, dass langfristig vorliegende 25-OH-D-Serumwerte

oberhalb von 100 nmol/L für bestimmte vulnerable Subgruppen mit einem Risiko für adverse Effekte verbunden sind.

Darüber hinaus weisen eine Reihe von großen Kohorten-Studien auf einen U- bzw. reverse-J-förmigen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamt- (Durup et al., 2012; Melamed et al., 2008; Sempos et al., 2013) sowie der Herz-Kreislauf-Mortalität (Durup et al., 2015) hin. Demnach korrelieren sowohl 25-OH-D-Serumkonzentrationen unterhalb von 30-40 nmol/L als auch oberhalb von 75 nmol/L positiv mit der Gesamt- und Herz-Kreislauf-Mortalität. Auf Basis der vorliegenden klinischen Studien wurde gezeigt, dass Serumkonzentrationen von mehr als 75 nmol/L durch langfristig tägliche Zufuhrmengen von 4000 IE (100 µg) erreicht werden können, selbst bei Personen mit vorliegendem Vitamin-D-Mangel. Aus der epidemiologischen Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität kann zwar keine Ursache-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden, jedoch weist sie darauf hin, dass langfristig mit der Aufnahme von Vitamin D in Mengen, die weit über dem physiologischen Bedarf liegen, möglicherweise ein erhöhtes Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Schlussendlich kann man anhand der vorliegenden Daten davon ausgehen, dass hochdosierte NEM im Vergleich zu geringer dosierten Präparaten keinen größeren Nutzen haben, dafür aber bei langfristiger Verwendung bei vulnerablen Subgruppen wie ältere Frauen oder Herz-Kranke das Risiko für adverse Effekte hinsichtlich der Knochengesundheit bzw. Herzfunktion erhöhen. Darüber hinaus können durch die länger andauernde Verwendung hochdosierter NEM Serumwerte erreicht werden, bei denen langfristig ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet wurde. Diese Risiken müssen zusätzlich im Kontext eines wachsenden Marktes an Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln betrachtet werden.

Daher schlägt das BfR eine Höchstmenge von 20 µg pro Tagesverzehrempfehlung für NEM vor, um eine sichere Aufnahme von Vitamin D aus allen Quellen zu gewährleisten, (BfR, 2021).

## **3.2 Vitamin K**

### **3.2.1 Charakterisierung der Substanz**

Vitamin K ist der Oberbegriff für eine Reihe von Verbindungen, die sich von 2-Methyl-1,4-Naphthochinon ableiten lassen und natürlicherweise als Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon) und Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinone) vorkommen. Phyllochinon enthält eine Phytylgruppe und kommt insbesondere in grünen Pflanzen wie Blattgemüse oder *Brassica* (Kohl) Arten vor. Menachinone sind eine Gruppe von Verbindungen mit ungesättigten Isoprenoid-Seitenketten von unterschiedlicher Länge (MK-n) an der 3-Position des 2-Methyl-1,4-Naphthochinons, die in tierischen Lebensmitteln wie Fleisch, Käse und Eiern vorkommen (EFSA, 2017). Die meisten Menachinone (mit Ausnahme des kurzkettigen MK-4) werden von Bakterien produziert, einschließlich ausgewählter Darmbakterien; es ist jedoch noch unklar, inwiefern letzteres für die Versorgung des Menschen mit Vitamin K relevant ist (Beulens et al., 2013, EFSA, 2017).

Vitamin K ist als Kofaktor der Gamma-Glutamylcarboxylase an der posttranslationalen Carboxylierung von Vitamin-K-abhängigen Proteinen (VKDPs) beteiligt. Bislang wurden drei physiologische Prozesse identifiziert, bei denen VKDPs eine Rolle spielen: Blutgerinnung, Knochenstoffwechsel und Gefäßbiologie. Zu den VKDPs gehören hepatische VKDPs, die am Blutgerinnungsprozess beteiligt sind (Faktor II, VII, IX und X und Proteine C, S und Z), aber auch Proteine extrahepatischen Ursprungs wie z. B. Osteocalcin und das Matrix-Gla-Protein.

Osteocalcin, dessen Bildung in den Osteoblasten u. a. durch  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  stimuliert wird, befindet sich in Knochen und Knorpel und ist für die Synthese und Regulierung der Knochenmatrix notwendig (Atkins et al., 2009; Booth, 2009; Walther et al., 2013). Darüber hinaus existieren weitere VKDPs, wie beispielsweise Gas-6 (*growth arrest-specific protein 6*) oder Prolin-reiche Gla-Proteine (Beulens et al., 2013).

Die verschiedenen Vitamin K-Formen unterscheiden sich in der Lipophilie (Strukturen mit längeren Seitenketten sind lipophiler = „fettliebender“), Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit. Insbesondere MK-7 ist sehr viel besser bioverfügbar und hat eine längere Halbwertszeit als Vitamin  $K_1$  (etwa 3 Tage versus 1-2 Stunden) oder MK-4 (Schurgers et al., 2007; Chatrou et al., 2011, Sato et al., 2012; Vermeer, 2012). In einer Cross-over-Studie mit Probanden (N = 18) in den Niederlanden führte die sechswöchige Verabreichung von äquimolaren Dosen (0,22  $\mu\text{M}$ ) Vitamin  $K_1$  oder MK-7 (99  $\mu\text{g}$  Vitamin  $K_1$  und 143  $\mu\text{g}$  MK-7) in den ersten zwei Wochen zu einem Anstieg von MK-7 im Serum, bis zu einem Plateau von etwa 10 nM (6  $\mu\text{g/L}$ ), während die Serumkonzentrationen von Vitamin  $K_1$  über die gesamte Studienzeit hinweg nur leicht über die Basiswerte stiegen (Schurgers et al., 2007).

In verschiedenen (Sub-)Populationen wurden unterschiedlich hohe Serumkonzentrationen von MK-7 gemessen (Klapkova et al., 2018), wobei unklar ist, ob diese auf verschiedene Analysemethoden, die Art der Ernährung oder auf andere interindividuelle Faktoren zurückzuführen sind: So wurden in Japan bei Personen, die nur sehr selten Natto (ein Fermentationsprodukt mit hohem Vitamin  $K_2$  Gehalt aus Sojabohnen) verzehrten, MK-7 Serumspiegel von etwa 0,3-0,45 nM (0,2-0,3  $\mu\text{g/L}$ ) gemessen, während gelegentlicher (mehrmals pro Monat) oder häufiger (mehrmals pro Woche) Verzehr von Natto mit MK-7-Serumspiegeln von etwa 2,25-2,7 nM (1,5-1,8  $\mu\text{g/L}$ ) bzw. 4,2 nM (2,8  $\mu\text{g/L}$ ) bei Frauen und mehr als 6 nM (4  $\mu\text{g/L}$ ) bei Männern einherging (Tsukamoto et al., 2000). Bei Frauen in Nagano, Japan, wo der Natto-Konsum sehr weit verbreitet ist, wurde über MK-7-Serumkonzentrationen von mehr als 10 nM (6,7  $\mu\text{g/L}$ ) berichtet (Tsugawa et al., 2006). Brugè et al. (2011) beobachteten in Belgien bei zwölf gesunden Männern und Frauen, dass die zweiwöchige Verabreichung von mit 45 oder 90  $\mu\text{g}$  MK-7-angereichertem Olivenöl zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasmakonzentrationen von 0,42 ( $\pm$  0,17)  $\mu\text{g/L}$  auf 1,28 ( $\pm$  0,24)  $\mu\text{g/L}$  bei einer Dosis von 45  $\mu\text{g/Tag}$  und auf 2,47 ( $\pm$  0,23) bei 90  $\mu\text{g/Tag}$  MK-7 führte.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten ableiten, dass MK-7 in weitaus höherem Maße als Vitamin  $K_1$  vom Körper aufgenommen wird und länger für die Aufnahme durch extrahepatische Gewebe verfügbar bleibt. Auch unterscheiden sich Vitamin  $K_1$  und MK-7 in ihrer Potenz zur Gamma-Carboxylierung einzelner VKDPs. Es ist davon auszugehen, dass die MK-7-Serumkonzentrationen bei hierzulande üblicher Ernährung unter 0,5  $\mu\text{g/L}$  liegen – und eine (Langzeit-)Supplementierung von 100  $\mu\text{g/Tag}$  MK-7 zu signifikanten Konzentrationssteigerungen auf Serumwerte zwischen 1 und 6  $\mu\text{g/L}$  führen würde.

Abgesehen davon, dass zurzeit unklar ist, ob die in den bisherigen Studien mit verschiedenen Analysemethoden gemessenen Serumdaten als valide angesehen werden können, bestehen Unklarheiten über den Normbereich der Serumkonzentrationen von MK-7, auch in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand der Bevölkerung. Eine abschließende Risikobewertung der Auswirkungen eines Anstiegs von MK-7 im Serum ist daher auf Basis des derzeitigen Wissensstandes nicht möglich.

### 3.2.2 Gefährdungspotenzial

#### 3.2.2.1 (Sub)akute Toxizität, Genotoxizität und Mutagenität

Ravishankar et al. (2015) bestimmten die subakute Toxizität von MK-7 bei Sprague-Dawley-Ratten mit Dosierungen von 0,5 mg/Kilogramm (kg), 1,0 mg/kg, 10 mg/kg oder 20 mg/kg einmal täglich über 14 Tage und die subchronische orale Toxizität nach täglicher Verabreichung von 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg oder 1,0 mg/kg über 90 Tage. Anhand von biochemischen, hämatologischen und Urinparametern sowie histopathologischen Analysen wurden bis zur höchsten Konzentration weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren Zeichen von akuter oder subchronischer Toxizität festgestellt. Auch ergaben Untersuchungen zur Genotoxizität und Mutagenität mittels Comet-, Mikronukleus- und Ames-Tests an *Salmonella* Typhimurium-Stämmen keine Hinweise auf genotoxische oder mutagene Wirkungen von MK-7 (Ravishankar et al., 2015).

In einer weiteren Studie mit Ratten wurden die Wirkungen von Vitamin K<sub>1</sub> im Vergleich zu MK-4 und MK-7 auf die Geschwindigkeit des Knochenabbaus bei ovariectomierten (OVX) Ratten (n = 96) untersucht und nach Verabreichung von 201 mg MK-7/kg Nahrung (durchschnittliche Nahrungsaufnahme: 15 g/Tag; mittleres Körpergewicht: 330 g) über sechs Wochen – unerwartet – MK-7-Epoxid (nicht quantifiziert) im Serum der MK7-behandelten Tiere detektiert (Fu et al., 2012). Da MK-7 in der Leber zu MK-7-Epoxid metabolisiert wird und in der Folge nach Glucuronidierung über Galle und Urin ausgeschieden wird, weist das Vorhandensein des Epoxids im Serum in dieser Studie auf eine unvollständige Verstoffwechslung in der Leber und auf eine Überversorgung mit MK-7 hin. Die langfristigen Auswirkungen hoher Serumspiegel von MK-7-Epoxid im Serum sind nicht bekannt und sollten in weiteren Studien abgeklärt werden, bevor MK-7-Supplemente in hohen Dosen und über lange Zeit eingesetzt werden.

#### 3.2.2.2 Ergebnisse aus Humanstudien

##### a) Abschwächung der therapeutischen Wirkung von Antikoagulanzen

Ein Gefährdungspotenzial durch Supplementierung von MK-7 ergibt sich durch die bekannte Interaktion von Vitamin K mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, wodurch die Wirkung dieser Medikamente abgeschwächt wird. Aufgrund der längeren Halbwertszeit und wesentlich höheren Potenz von MK-7 bezüglich der Entgegenwirkung einer Blutgerinnungshemmung im Vergleich zu Vitamin K<sub>1</sub> (etwa 3-4-fach höher auf molarer Basis) ist auch das Risiko für Interaktionen mit Vitamin-K-Antagonisten deutlich höher als bei Vitamin K<sub>1</sub>, was von Schurgers et al. (2004 und 2007) und Theuwissen et al. (2013) bestätigt wurde. Theuwissen et al. (2013) beobachteten bei einigen Probanden, die Antikoagulantien zur Hemmung der Blutgerinnung einnahmen, sogar bereits unter Supplementierung von weniger als 10 µg/Tag MK-7 eine signifikante Störung der Antikoagulationsempfindlichkeit.

Dagegen wurden von Theuwissen et al. (2012) bei gesunden Erwachsenen keine Auswirkungen einer 12-wöchigen Supplementierung von 0, 10, 20, 45, 90, 180 oder 360 µg MK-7 pro Tag auf die Thrombinbildung und die Gerinnungsparameter festgestellt, d. h. es gab keine Hinweise auf eine verstärkte Gerinnungsneigung. Zu dem gleichen Ergebnis kamen van Summeren et al. (2009) in einer Studie mit 46 gesunden Kindern zwischen 6 und 10 Jahren (mittleres Körpergewicht: 25 kg), die über 8 Wochen mit 45 µg MK-7 pro Tag supplementiert wurden. In einer aktuellen Studie beobachteten auch Ren et al. (2021) bei

jungen gesunden Erwachsenen (N = 40) keine negativen Auswirkungen einer 30-tägigen Supplementierung von 90 µg/Tag MK-7 auf die Gerinnungsparameter.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Studiendaten schlussfolgern, dass MK-7 zu einer effizienteren Abschwächung der therapeutischen Wirkung von Antikoagulanzen führt als Vitamin K<sub>1</sub> oder MK-4. Bei Patienten und Patientinnen, die eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erhalten, könnten bereits sehr geringe Dosen von unter 10 µg/Tag an MK-7 zu unerwünschten Interaktionen mit der Medikation führen, so dass diese Personen vollständig auf MK-7-Supplemente verzichten sollten bzw. diese nicht ohne eine ärztliche Rücksprache verwenden sollten.

Bei gesunden Personen wurde hingegen bei Supplementierung von MK-7 (in Höhe von 45 µg/Tag über 8 Wochen bei Kindern und von bis zu 360 µg/Tag über 12 Wochen bei Erwachsenen) keine Veränderung des hämostatischen Profils beobachtet.

#### b) Weitere gesundheitliche Effekte

In einem Review zur Sicherheit von MK-7 wurden von Marles et al. (2017) klinische Studien aus den Jahren 2007 bis 2016 ausgewertet und festgestellt, dass bei Einnahme von MK-7 bis zu 180 µg/Tag über 12 Monate (Forli et al., 2010) oder 3 Jahre (Knappen et al., 2012, 2013 und 2015), bis zu 360 µg/Tag über 12 Wochen (Theuwissen et al., 2012; Dalmeijer et al., 2012) oder 12 Monate (Emaus et al., 2010) sowie bis zu 1080 µg dreimal wöchentlich über 8 Wochen (Caluwé et al., 2014) keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen beobachtet/berichtet worden waren. In den Studien wurden meist nur kleine Gruppen (N < 100) von überwiegend postmenopausalen Frauen, chronisch kranken Erwachsenen (Personen nach Lungen- oder Herztransplantation, Dialyse-Patientinnen und -Patienten) oder kranken Kindern (β-Thalassämie-bedingte Knochenerkrankungen) untersucht.

In einer darüber hinaus durchgeführten PubMed-Recherche wurden weitere seit dem Jahr 2016 publizierte klinische Studien identifiziert, in denen MK-7 in Dosierungen zwischen 90 µg/Tag und 400 µg/Tag bzw. bis zu 2000 µg dreimal wöchentlich supplementiert wurde. Die Probandenzahlen lagen auch in diesen Studien meist unter 100 (N ≥ 10 bis 80) und die Studiendauer bei wenigen Tagen bis zu zwei Jahren. In keiner der Studien wurden im Zusammenhang mit der MK-7-Einnahme schwerwiegende adverse Effekte beobachtet bzw. von den Studienteilnehmenden berichtet (Rønn et al., 2016; Aoun et al., 2017; Oikonomaki et al., 2019; Zwakenberg et al., 2019; De Vriese et al., 2020; Witham et al., 2020; Levy-Schousboe et al., 2021; Rahimi Sakak et al., 2021 a und b; Karamzad et al., 2022; Tarkesh et al., 2022).

In zwei weiteren Studien (Mansour et al., 2017, Xu et al., 2022) mit 30 bzw. 40 Personen nach Nierentransplantation bzw. dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten, die mit 100 bzw. 360 µg MK-7 über acht bzw. vier Wochen supplementiert wurden, traten leichte Beschwerden auf, wie milde gastrointestinale Symptome, eine leichte allergische Hautreaktion und leichte Muskelschmerzen, die nach Absetzen der Präparate wieder verschwanden. Schließlich wurden in einer dreiarmligen Interventionsstudie (Witham et al., 2019) nach placebokontrollierter Supplementierung von 200 oder 400 µg/Tag über ein Jahr in den Interventionsgruppen, insbesondere in der 200 µg-Gruppe, etwas häufiger unerwünschte gesundheitliche Veränderungen („adverse events“) beobachtet (u. a. gastrointestinale Ereignisse, Stürze, das Gefäßsystem betreffende Veränderungen, Infektionen oder nicht näher benannte unerwünschte Veränderungen der Haut).

### c) Interaktionen zwischen Vitamin K und Vitamin D

Synergistische Wirkungen von Vitamin K und D 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 des Osteocalcins durch Vitamin K vermehrt Calcium in den Knochen eingebaut und durch die Vitamin K-abhängige Carboxylierung des Matrix-GLA-Proteins Calcium in den Gefäßen gebunden. Dabei steigert Vitamin D den Serum-Calciumspiegel, indem es u. a. die intestinale Calciumaufnahme erhöht, und Vitamin K fördert den Calciumstrom aus dem Serum in die Knochen (Gröber und Kisters, 2018).

Angesichts dessen wurde in einer Reihe von Interventionsstudien die Effektivität der kombinierten Gabe von Vitamin D und K (überwiegend in Form von K<sub>1</sub> und MK-4) untersucht. Allerdings liegen bislang kaum Daten aus Studien vor, in denen Vitamin D und MK-7 zusammen verabreicht wurden. In den wenigen Studien, in denen Kombinationsprodukte der beiden Vitamine eingesetzt wurden, wurden unterschiedliche Dosierungen geprüft; in den Produkten war zum Teil zusätzlich Calcium enthalten:

- 375 µg MK-7 + 38 µg Vitamin D<sub>3</sub> + 800 mg Calcium (Rønn et al., 2016);
- 90 µg MK-7 + 10 µg Vitamin D (Kurnatowska et al., 2015);
- 50 µg MK-7 oder 90 µg MK-7 + 10 µg Vitamin D + 500 mg Calcium (Zhang et al., 2020) und
- 720 µg MK-7 + 25 µg Vitamin D (Diederichsen et al., 2022).

Auch in diesen Studien wurden keine adversen Effekte berichtet oder beobachtet. Allerdings war nur eine dieser Studien (Zhang et al., 2020) mit gesunden älteren Männern und postmenopausalen Frauen durchgeführt worden, die anderen mit Patientenkollektiven (chronische Nieren- und Herzerkrankungen sowie postmenopausale Frauen mit Osteopenie).

### 3.2.3 Exposition

In Deutschland liegen aus repräsentativen Verzehrstudien (Nationalen Verzehrsstudie II, Ernährungsmodul des Bundesgesundheitsstudie 1998, Ernährungsstudie als KiGGS-Modul: EsKiMo I und II) lediglich Daten zur Aufnahme von Vitamin K<sub>1</sub> über die Nahrung vor. Die Aufnahmeschätzungen sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Vitamin-K-Gehaltsdaten im Bundeslebensmittelschlüssel von geringer Qualität sind.

Daten zur Aufnahme von Vitamin K<sub>2</sub> wurden regional in der Bayerischen Verzehrsstudie II (1.050 Personen, 13-80 Jahre) und in der EPIC-Kohorte Heidelberg (25.540 männliche Personen zwischen 40 und 65 Jahren) erhoben: In der bayerischen Studie wurde eine mediane K<sub>2</sub>-Aufnahme (MK-4 bis MK-14) von 37,6 µg/Tag bei Männern und 29,8 µg/Tag bei Frauen ermittelt, mit 78,4 µg/Tag (Männer) bzw. 64,5 µg/Tag (Frauen) in den 95. Zufuhrpercentilen (Nimptsch et al., 2009). In der EPIC-Studie lag der Zufuhrmedian (MK-4 bis MK-10) der Männer bei 34,7 µg/Tag und die explizit ermittelte MK-7-Aufnahme im Median bei 0,8 µg/Tag (Nimptsch et al., 2008).

Auch aus anderen europäischen Ländern liegen kaum Daten zur Vitamin K<sub>2</sub>-Aufnahme vor (EFSA, 2017). Lediglich aus Norwegen (Apalset et al., 2011) und den Niederlanden (Schurgers et al., 1999; Geleijnse et al., 2004; Gast et al., 2009; Vissers et al., 2013) wurde berichtet, dass Männer und Frauen im Median 10,8 µg bzw. 11,9 µg/Tag (Norwegen) bzw.

durchschnittlich 27 bzw. 31 µg/Tag (Niederlande) Vitamin K<sub>2</sub>, ohne Differenzierung nach einzelnen Menachinonen, aufnahmen.

Auch wenn zurzeit Unsicherheiten über die tatsächlichen Aufnahmemengen bestehen, lassen die verfügbaren Daten darauf schließen, dass in Deutschland (und anderen Ländern in Europa) nur sehr geringe Mengen an MK-7 (Median der Männer in EPIC-Kohorte Heidelberg: 0,8 µg/Tag) mit der Nahrung aufgenommen werden.

### 3.2.4 Risikocharakterisierung

Um dem erhöhten Risiko einer Hemmung von Antikoagulanzen bei entsprechenden Patientinnen und Patienten zu begegnen, sollte bei Vitamin K-haltigen NEM darauf hingewiesen werden, dass deren Verwendung bei Einnahme von Blutgerinnungshemmern vom Cumarin-Typ nur nach ärztlicher Rücksprache empfohlen wird. Dabei ist außerdem zu beachten, dass insbesondere das zu den Menachinonen (Vitamin K<sub>2</sub>) gehörende MK-7 viel besser bioverfügbar ist und eine längere Halbwertszeit hat als Phyllochinone (Vitamin K<sub>1</sub>) oder die Menachinon-Verbindung MK-4.

In einer von der EFSA im Jahr 2008 veröffentlichten Novel Food-Bewertung wurde - basierend auf konservativen Annahmen über die vom Antragsteller beabsichtigte Verwendung zur Anreicherung von Lebensmitteln - eine mittlere Aufnahme von MK-7 von 36 µg (weibliche Erwachsene) bis 54 µg (männliche Jugendliche) pro Tag bzw. in hohen Aufnahmeperzentilen von 75 µg (Kinder) bis 115 µg (männliche Jugendliche) pro Tag geschätzt. Die höchste Aufnahme im 97,5. Perzentil lag bei Kindern und betrug 5,4 µg/kg Körpergewicht (KG)/Tag (EFSA, 2008).

Bei zusätzlicher Berücksichtigung von NEM (laut Novel Food-Antrag: 50 µg MK-7 pro Tagesdosis) wäre entsprechend den damaligen Expositionsschätzungen bei erwachsenen Frauen und Männern eine MK-7-Aufnahme von 86 bzw. 95 µg/Tag sowie bei sehr konservativer Schätzung in hohen Verzehrperzentilen von 131 bzw. 157 µg MK-7/Tag zu erwarten (EFSA, 2008). Daraus schlussfolgerte die EFSA, dass die MK-7-Aufnahme bei Erwachsenen - unter den genannten Verwendungsbedingungen - etwa vergleichbar wäre mit den Mengen, die Frauen in Japan aufnehmen, wenn sie Natto konsumieren (EFSA, 2008).

Angesichts der Tatsache, dass die Tagesdosis in manchen NEM 100 µg MK-7 beträgt (statt der im Rahmen des Novel Food-Antrags vorgesehenen 50 µg pro NEM-Tagesdosis), würde sich die von der EFSA (2008) geschätzte Tagesaufnahme von MK-7 bei Personen, die ein entsprechendes NEM verwenden, signifikant erhöhen.

Da sich die EFSA in ihrer Stellungnahme aus dem Jahre 2008 – in Ermangelung spezifischer toxikologischer Daten zu MK-7 – im Wesentlichen auf Befunde aus Studien mit MK-4 gestützt hat (EFSA, 2008) und sich MK-7 in Bioverfügbarkeit und Bioaktivität signifikant von kurzkettigem MK-4 unterscheidet (Schurgers et al., 2007; Sato et al., 2012), sind die damalige EFSA-Bewertung und die darauf basierende Marktzulassung von MK-7 (ohne Mengenangabe bzw. Mengenbegrenzung) in der EU aus Sicht des BfR kein hinreichender Beleg für die gesundheitliche Unbedenklichkeit eines NEM mit 100 µg MK-7 pro Tagesdosis.

Angesichts der Tatsache, dass in den vorliegenden Studien bei Supplementierung von MK-7 (bis etwa 400 µg/Tag) bislang keine negativen gesundheitlichen Effekte bei Erwachsenen beobachtet wurden, gibt es zurzeit jedoch, auch unter Berücksichtigung der insgesamt vorliegenden wissenschaftlichen Daten, keine Hinweise auf gesundheitliche

Beeinträchtigungen durch die Einnahme eines NEM mit 100 µg MK-7 pro Tagesdosis durch Erwachsene (ausgenommen die bekannte Interaktion mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ).

Einschränkend ist anzumerken, dass in den vorliegenden Studien meist nur kleine Stichproben von postmenopausalen Frauen (z. T. mit Osteopenie) oder chronisch Kranken (Patientinnen und Patienten nach Lungen-, Nieren- oder Herztransplantation, mit chronischen Nierenerkrankungen und dialysepflichtige Patientinnen und Patienten, Personen mit Typ-2-Diabetes oder koronaren Herzerkrankungen) über relativ kurze Zeit und im Allgemeinen ohne Follow-up untersucht wurden, so dass unklar ist, ob die Befunde auf die gesunde Allgemeinbevölkerung übertragen werden können. Auch gibt es nur wenige Studien, in denen MK-7 und Vitamin D zusammen supplementiert wurden, und die Dosierungen der in den Studien eingesetzten Kombinationsprodukte unterscheiden sich voneinander.

Es sind weitere Studien erforderlich, um die (Langzeit-)Wirkungen von Supplementen mit Vitamin K<sub>2</sub> in Form von 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 K<sub>2</sub> bzw. MK-7 im Stoffwechsel benötigt, bevor eine zuverlässige Risikobewertung über die Kombination von hochdosiertem Vitamin D und MK-7 durchgeführt werden kann.

Schließlich ist auch die unter anderem im Internet kursierende Behauptung, dass Vitamin K<sub>2</sub> dem Risiko einer Gefäßverkalkung durch hohe Vitamin-D-Einnahmen vorbeugen könnte, bislang wissenschaftlich nicht belegt (Gröber und Kisters, 2018).

Das BfR empfiehlt, den Zusatz von Vitamin K<sub>2</sub> zu NEMs auf eine Höchstmenge von 25 µg Vitamin K<sub>2</sub> pro Tagesverzehrempfehlung eines NEM zu begrenzen (BfR, 2021). Das BfR weist darauf hin, dass sich diese Höchstmengeempfehlung nur auf die mögliche Verwendung eines entsprechenden NEMs durch Personen ab 15 Jahren (ältere Jugendliche und Erwachsene) bezieht. Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, sollten vor Verzehr von Vitamin K-haltigen NEMs ärztlichen Rat einholen.

**Weitere Informationen auf der BfR-Website zu Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln:**

Fragen und Antworten zu Vitamin D

[https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_vitamin\\_d-131898.html](https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html)

BfR-Stellungnahme: Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D: Sinnvoll oder überflüssig?

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/nahrungsergaenzungsmittel-mit-vitamin-d-sinnvoll-oder-ueberfluessig.pdf>

Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig.  
Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020



<https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf>

## 4 Referenzen

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 (2011). Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 2987-2996.

Apalset EM GC, Eide GE, Tell GS (2011). Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone* 49: 990–995.

Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, Blackford AL, Sternberg AL, Miller ER, 3rd, Juraschek SP, Schrack JA, Szanton SL, Charleston J, Minotti M, Baksh SN, Christenson RH, Coresh J, Drye LT, Guralnik JM, Kalyani RR, Plante TB, Shade DM, Roth DL, Tonascia J (2021). The Effects of Four Doses of Vitamin D Supplements on Falls in Older Adults: A Response-Adaptive, Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 174: 145-156.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017). Drug Safety Mail 2017-42 - 30.11.2017 – Hyperkalzämie durch Überdosierung mit Vitamin D; <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-42.html>.

Atkins GJ, Welldon KJ, Wijenayaka AR, Bonewald LF, Findlay DM (2009). Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by  $\gamma$ -carboxylation-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol.* 297: C1358-67.

Atkinson MA, Juraschek SP, Bertenthal MS, Detrick B, Furth SL, Miller ER, 3rd (2017). Pilot study of the effect of cholecalciferol supplementation on hepcidin in children with chronic kidney disease: Results of the D-fense Trial. *Pediatr Nephrol.* 32: 859-868.

Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN (2017). High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K(2), A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* 18: 191.

Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF (1998). Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* 8: 222-230.

Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C (2013). The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr.* 110: 1357-1368.

BfR (2021). Aktualisierte Höchstmengenvorschläge für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierte-hoehstmengenvorschlaege-fuer-vitamine-und-mineralstoffe-in-nahrungsergaenzungsmitteln-und-angereicherten-lebensmitteln.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.

Booth SL, Lichtenstein AH, Dallal GE (2002). Phylloquinone absorption from phylloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. *J Nutr.* 132: 2609–12.

Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB (2022). The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 18: 96-110.

Brugè F, Bacchetti T, Principi F, Littarru GP, Tiano L (2011). Olive oil supplemented with menaquinone-7 significantly affects osteocalcin carboxylation. *Br J Nutr.* 106: 1058-62.

Burt LA, Billington EO, Rose MS, Kremer R, Hanley DA, Boyd SK (2020). Adverse Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density Are Greater in Females than Males. *J Bone Miner Res.* 35: 2404-14.

BVL (2017a). Erfrischungsgetränk mit Zusatz der Aminosäuren L-Leucin, L-Valin und L-Isoleucin sowie Vitamin D in Form von Cholecalciferol (BVL 17/01/006)\_[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/04\\_AntragstellerUnternehmen/07\\_Allgemeinverfuegungen/01\\_Archiv\\_Uebersicht/01\\_Angereicherte\\_LM/lm\\_av2017\\_01\\_006\\_basepage.html?nn=13337720](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/04_AntragstellerUnternehmen/07_Allgemeinverfuegungen/01_Archiv_Uebersicht/01_Angereicherte_LM/lm_av2017_01_006_basepage.html?nn=13337720).

BVL (2017b). Kalorienarmes Erfrischungsgetränk für Sportler mit Zitronen-/Limetten-Geschmack und mit Zusatz von Vitamin D, Zink, Magnesium und Selen (BVL 17/01/010)\_[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/04\\_AntragstellerUnternehmen/07\\_Allgemeinverfuegungen/01\\_Archiv\\_Uebersicht/01\\_Angereicherte\\_LM/lm\\_av2017\\_01\\_010.html?nn=13337720](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/04_AntragstellerUnternehmen/07_Allgemeinverfuegungen/01_Archiv_Uebersicht/01_Angereicherte_LM/lm_av2017_01_010.html?nn=13337720).

BVL (2022). Bekanntmachung einer Allgemeinverfügung gemäß § 54 des Lebensmittel - und Futtermittelgesetzbuches (LFGB) für das Verbringen in die Bundesrepublik Deutschland und das Inverkehrbringen von funktionellen koffeinhaltigen und zuckerfreien Erfrischungsgetränken für Sportler mit „Sunny Soda“-Geschmack und mit Zusatz von Vitamin D (BVL 2022/01/007) vom 20. Mai 2022.

Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS (2014). Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant.* 29: 1385-90.

Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Molgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 103: 1033-44.

Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M (2008). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 88: 1535-42.

Chatrou ML, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ (2011). Role of vitamin K-dependent proteins in the arterial vessel wall. *Hamostaseologie* 31: 251-57.

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/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:105:0016:0017:EN:PDF>)

D-A-CH (2012). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Vitamin D. 1. Auflage. 4. korrigierter Nachdruck.

Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JW (2012). The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis* 225: 397-402.

De Vriese AS, Caluwe R, Pyfferoen L, De Bacquer D, De Boeck K, Delanote J, De Surgeloose D, Van Hoenacker P, Van Vlem B, Verbeke F (2020). Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol.* 31: 186-196.

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.

Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, Cao G, Merkel J, Coates PM, Sempos CT (2017). The Reverse J-Shaped Association Between Serum Total 25-Hydroxyvitamin D Concentration and All-Cause Mortality: The Impact of Assay Standardization. *Am J Epidemiol.* 185: 720-726.

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.

DURCHFÜHRUNGS-VO (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. Konsolidierte Fassung vom 22.08.2023. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02017R2470-20230822>

Emaus N, Gjesdal CG, Almås B, Christensen M, Grimsgaard AS, Berntsen GK, Salomonsen L, Fønnebø V (2010). Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 21: 1731-40.

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/epdf/10.2903/j.efsa.2008.822>

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

EFSA (2016). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 14: 145.

EFSA (2017). Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 15: e04780.

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

Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, Isaksen GA, Kvamsdal KE, Godang K, Gadeholt G, Pripp AH, Bjortuft O (2010). Dietary vitamin K2 supplement improves bone status after lung and heart transplantation. *Transplantation.* 89: 458-64.

Fu X, Moreines J, Booth SL (2012). Vitamin K supplementation does not prevent bone loss in ovariectomized Norway rats. *Nutr Metab (Lond).* 9: 12.

Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Marz W, Kleber ME, Tomaschitz A, Grubler M, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Harris TB, Cotch MF, Aspelund T, Gudnason V, Rutters F, Beulens JW, van 't Riet E, Nijpels G, Dekker JM, Grove-Laugesen D, Rejnmark L, Busch MA, Mensink GB,

Scheidt-Nave C, Thamm M, Swart KM, Brouwer IA, Lips P, van Schoor NM, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Skrabakova Z, Dowling KG, Cashman KD, Kiely M, Pilz S (2017). Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 12: e0170791.

Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, Smith L (2012). Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 156: 425-437.

Gast GC dRN, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, Van der Schouw YT (2009). A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 19: 504-510.

Geleijnse JM VC, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC (2004). Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 134: 3100–3105.

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

Guralnik JM, Sternberg AL, Mitchell CM, Blackford AL, Schrack J, Wanigatunga AA, Michos E, Juraschek SP, Szanton S, Kalyani R, Cai Y, Appel LJ (2022). Effects of Vitamin D on Physical Function: Results From the STURDY Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 77: 1585-1592.

Haugen M, Holvik K, Iversen O (2019). Evaluation of Tolerable Upper Intake Levels for Vitamin D in Children and Adolescents. *European Journal of Nutrition & Food Safety*. 9: 102-103.

Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 77: 204-210.

Heath AK, Williamson EJ, Kvaskoff D, Hodge AM, Ebeling PR, Baglietto L, Neale RE, Giles GG, Eyles DW, English DR (2017). 25-Hydroxyvitamin D concentration and all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Public Health Nutr*. 20: 1775-1784.

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

IOM (2011). DRI - Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to Review Dietary Intakes for Vitamin D and Calcium - Food and Nutrition Board (Washington, D.C.; Institute of Medicine), pp. 1-1115.

Johnson KC, Pittas AG, Margolis KL, Peters AL, Phillips LS, Vickery EM, Nelson J, Sheehan PR, Reboussin D, Malozowski S, Chatterjee R (2022). Safety and tolerability of high-dose daily vitamin D(3) supplementation in the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study-a randomized trial in persons with prediabetes. *Eur J Clin Nutr*. 76: 1117-1124.

Jones G (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 88: 582S-586S.

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.

Karamzad N, Faraji E, Adeli S, Sullman MJM, Pourghassem Gargari B (2022). The effect of menaquinone-7 supplementation on dp-ucMGP, PIVKII, inflammatory markers, and body composition in type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial. *Nutr Diabetes*. 12: 15.

Kersting MB, K. (2008). Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr von Kindern. *Ernährungs Umschau* 9:523-27.

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.

Levy-Schousboe K, Fridodt-Møller M, Hansen D, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, Strandhave C, Elming H, Larsen CT, Sandstrøm H, Brasen CL, Schmedes A, Madsen JS, Jørgensen NR, Frøkjær JB, Frandsen NE, Petersen I, Marckmann P (2021). Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial. *Clin Kidney J*. 14: 2114-2123.

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/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-210803.pdf>

Mansour AG, Hariri E, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Protogerou AD, Kilany H, Karam A, Stephan A, Bahous SA (2017). Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients-a single-arm, single-center clinical trial. *J Am Soc Hypertens*. 11: 589-597.

Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA (2017). US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. *Nutr Rev*. 75: 553-578.

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.

Mensink GBM, Haftenberger M, Lage Barbosa C, Brettschneider A-K, Lehmann F, Frank M, Heide K, Moosburger R, Patelakis E, Perlitz H (2020). EsKiMo II - Die Ernährungsstudie als KiGGS-Modul; Robert Koch-Institute (RKI). Förderkennzeichen 2814HS004. Projektzeitraum November 2014 - Dezember 2019 (Erhebungszeitraum: Juni 2015 - September 2017).

Mirhosseini NZ, Knaus SJ, Bohaychuk K, Singh J, Vatanparast HA, Weber LP (2016). Both high and low plasma levels of 25-hydroxy vitamin D increase blood pressure in a normal rat model. *Br J Nutr*. 116: 1889-1900.

MRI (2008). Nationale Verzehrsstudie II. Max Rubner-Institut; Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe  
[https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf)

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.

Nimptsch K, Nieters A, Hailer S, Wolfram G, Linseisen J (2009). The association between dietary vitamin K intake and serum undercarboxylated osteocalcin is modulated by vitamin K epoxide reductase genotype. *Br J Nutr.* 101: 1812-1820.

Oikonomaki T, Papatirou M, Ntrinas T, Kalogeropoulou C, Zabakis P, Kalavrizioti D, Papadakis I, Goumenos DS, Papachristou E (2019). The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial. *Int Urol Nephrol.* 51: 2037-2044.

Perez-Barrios C, Hernandez-Alvarez E, Blanco-Navarro I, Perez-Sacristan B, Granado-Lorencio F (2016). Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 35: 1354-1358.

Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, Staten M (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 381: 520-530.

Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch M, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink G (2015). Vitamin D status among adults in Germany - results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15: 641.

Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Skrabakova Z, Cashman KD, Sempos CT, Mensink GBM (2018). Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health* 18: 845.

Rahimi Sakak F, Moslehi N, Abdi H, Mirmiran P (2021a). Effects of vitamin K2 supplementation on atherogenic status of individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 21: 134.

Rahimi Sakak F, Moslehi N, Niroomand M, Mirmiran P (2021b). Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K(2) supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 60: 2495-2506.

Ravishankar B, Dound YA, Mehta DS, Ashok BK, de Souza A, Pan MH, Ho CT, Badmaev V, Vaidya ADB (2015). Safety assessment of menaquinone-7 for use in human nutrition. *J Food Drug Anal.* 23: 99-108.

Ren R, Liu J, Cheng G, Tan J (2021). Vitamin K2 (Menaquinone-7) supplementation does not affect vitamin K-dependent coagulation factors activity in healthy individuals. *Medicine (Baltimore)* 100: e26221.

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.

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.

Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K (2012). Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J*. 11: 93.

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](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html).

Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, Pols HAP, Hofman A, Witteman JCM, Vermeer C (1999). Nutritional Intake of Vitamins K1 (Phylloquinone) and K2 (Menaquinone) in The Netherlands. *J Nutr Env Med*. 9: 115-122.

Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C (2004). Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 104: 2682-2689.

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.

Scragg R, Sluyter JD (2021). Is There Proof of Extraskkeletal Benefits From Vitamin D Supplementation From Recent Mega Trials of Vitamin D? *JBMR Plus*. 5: e10459.

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.

Simon A (2022). Drei Jahre alter Junge mit ausgeprägter Hyperkalzämie im Rahmen einer chronischen Vitamin-D-Intoxikation. *Monatsschr Kinderheilkd*.  
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01428-5>

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.

Smith LM, Gallagher JC, Suiter C (2017). Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 173: 317-322.

Tarkesh F, Namavar Jahromi B, Hejazi N, Hoseini G (2022). Effect of vitamin K2 administration on depression status in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *BMC Womens Health* 22: 315.

Theuwissen E, Cranenburg EC, Knapen MH, Magdeleyns EJ, Teunissen KJ, Schurgers LJ, Smit E, Vermeer C (2012). Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects. *Br J Nutr*. 108: 1652-1657.

Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM, Hamulyak K, Ten Cate H, Shearer MJ, Vermeer C, Schurgers LJ (2013). Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 11: 1085-1092.



Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T (2006). Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr.* 83: 380-6.

Tsukamoto Y, Ichise H, Kakuda H, Yamaguchi M (2000). Intake of fermented soybean (natto) increases circulating vitamin K2 (menaquinone-7) and gamma-carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *J Bone Miner Metab.* 18: 216-222.

Vermeer C (2012). Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food Nutr Res.* 56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.5329.

Vissers LE, Dalmeijer GW, Boer JM, Monique Verschuren WM, van der Schouw YT, Beulens JW (2013). Intake of dietary phylloquinone and menaquinones and risk of stroke. *J Am Heart Assoc.* 2: e000455.

VZ Niedersachsen (2018). Vorsicht vor hochdosierten Vitamin D Präparaten - Marktcheck zu Vitamin D-Nahrungsergänzungsmitteln. <https://www.verbraucherzentrale-niedersachsen.de/sites/default/files/medien/140/dokumente/mc-vit-d-bericht.pdf>.

VKM (2014). Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy - Evaluation of tolerable upper intake levels for vitamin D in children and adolescents. (ISBN nr 978-82-8259-140-9, Oslo, Norway. Available online: [www.vkm.no](http://www.vkm.no). <https://vkm.no/download/18.a665c1015c865cc85bb7566/1498482116511/38a564715e.pdf>

van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, Schurgers LJ, Kuis W, Vermeer C (2009). The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr.* 102: 1171-8.

Walther B (2013). [Medial calcific sclerosis under long-term anticoagulation with vitamin K antagonists]. *Dtsch Med Wochenschr.* 138: 1102-6.

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.

Witham MD, Lees JS, White M, Band M, Bell S, Chantler DJ, Ford I, Fulton RL, Kennedy G, Littleford RC, McCrea IV, McGlynn D, Panarelli M, Ralston MR, Rutherford E, Severn A, Thomson N, Traynor JP, Struthers AD, Wetherall K, Mark PB (2020). Vitamin K Supplementation to Improve Vascular Stiffness in CKD: The K4Kidneys Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 31: 2434-2445.

Witham MD, Price RJG, Band MM, Hannah MS, Fulton RL, Clarke CL, Donnan PT, McNamee P, Cvoro V, Soiza RL (2019). Effect of Vitamin K2 on Postural Sway in Older People Who Fall: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 67: 2102-2107.

Xu D, Yang A, Ren R, Shan Z, Li YM, Tan J (2022). Vitamin K2 as a potential therapeutic candidate for the prevention of muscle cramps in hemodialysis patients: A prospective multicenter, randomized, controlled, crossover pilot trial. *Nutrition* 97: 111608.

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, 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, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Börgermann J (2013). Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J.* 34: 1358-1364.

Zwakenberg SR, de Jong PA, Bartstra JW, van Asperen R, Westerink J, de Valk H, Slart R, Luurtsema G, Wolterink JM, de Borst GJ, van Herwaarden JA, van de Ree MA, Schurgers LJ, van der Schouw YT, Beulens JWJ (2019). The effect of menaquinone-7 supplementation on vascular calcification in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 110: 883-890.

## Über das BfR

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

## 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. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

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



CC-BY-ND

**BfR** | Risiken erkennen –  
Gesundheit schützen