

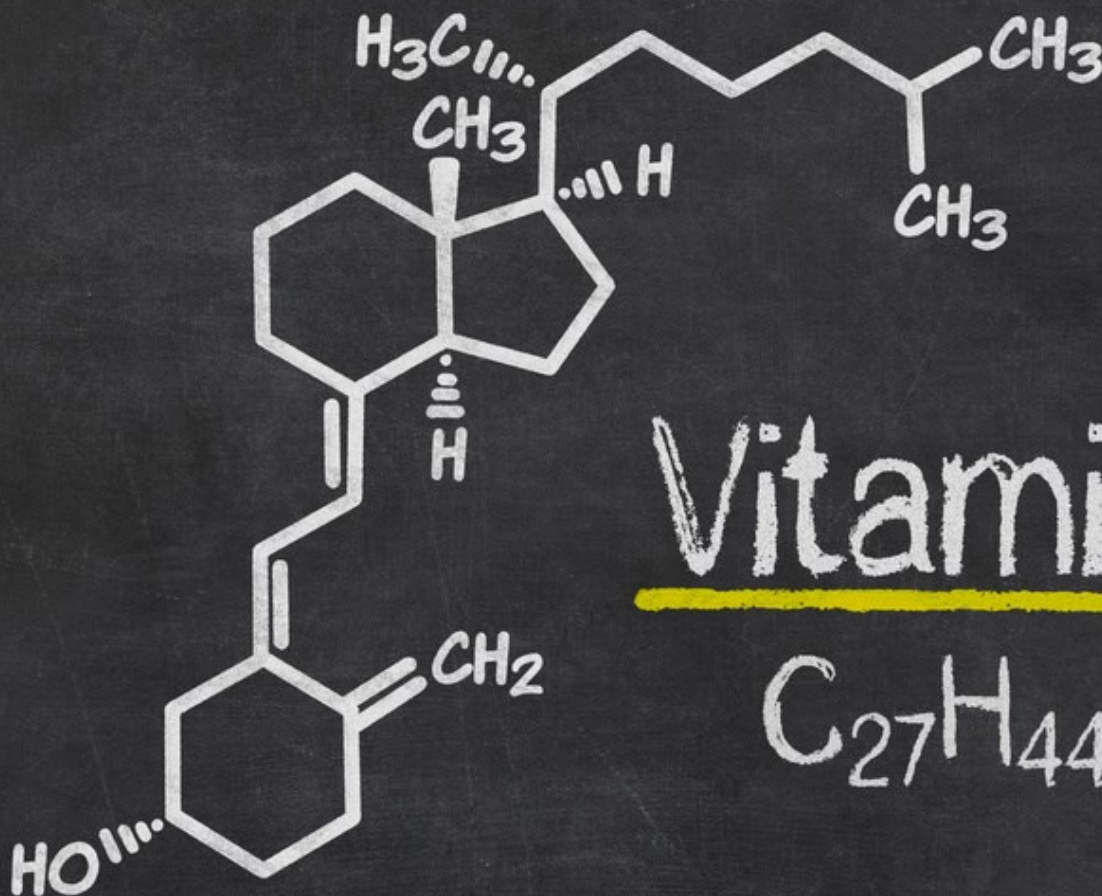


Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission BVL/BfArM

Bewertung von Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016)



Vitamin D

$C_{27}H_{44}O$

Thematischer Überblick

Vitamine sind lebenswichtig. Sie müssen entweder über die Nahrung aufgenommen oder vom Körper selber gebildet werden. Ein Vitamin, welches der Körper selber bilden kann, ist Vitamin D. Bei regelmäßiger Sonnenlichtzufuhr wird Vitamin D normalerweise in der Haut gebildet. Im Gegensatz zur körpereigenen Bildung hat die Vitamin-D-Zufuhr über die Ernährung nur einen relativ geringen Anteil an der Vitamin-D-Versorgung. Lebensmittel wie Fettsfische, Leber oder Eigelb enthalten nennenswerte Mengen an Vitamin D. Neuere Studien zeigen jedoch, dass viele Menschen nicht optimal mit Vitamin D versorgt sind.

Davon betroffen sind vor allem Menschen, die sich nur selten direkter Sonne aussetzen können oder ausgesetzt sind wie beispielsweise chronisch Kranke, pflegebedürftige, ältere Menschen und Säuglinge. Unterversorgt können aber auch dunkelhäutige Menschen sein oder Menschen, die aus religiösen oder kulturellen Gründen nur mit vollständig bedecktem Körper ins Freie gehen. Ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel kann bei Erwachsenen und besonders bei älteren Menschen zu Knochenschwund (Osteoporose) und einer unzureichenden Mineralisierung des Knochens (Osteomalazie) führen.

Um der Unterversorgung mit Vitamin D entgegen zu wirken, ist es möglich, die körpereigene Bildung des Vitamins anzuregen oder Vitamin-D-Produkte einzunehmen. Allerdings kann die Einnahme von sehr hohen Mengen an Vitamin D zu Vergiftungserscheinungen (Hypervitaminose) führen, u. a. zu Hypercalcämie, Hypercalciurie, Herzrhythmusstörungen, Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, metastatischen Veränderungen der Niere, Nierenversagen sowie weiteren Organschädigungen.

Die Stellungnahme soll einen Beitrag zu einer einheitlicheren Beurteilungspraxis der Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörden von Produkten mit Vitamin D leisten. Schwierigkeiten hierbei sind oft bedingt durch die Abgrenzung der pharmakologischen von der ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung. Für die Einstufung als Nahrungsergänzungsmittel bzw. Arzneimittel eines Produktes ist deshalb häufig die Zweckbestimmung, die unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien festzustellen ist, ausschlaggebend.

Die Gemeinsame Expertenkommission des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat vor diesem Hintergrund

u. a. Informationen zum Verzehr, dem natürlichen Vorkommen sowie zur Eigensynthese und Wirkweise im Körper zusammengetragen. Es werden die verschiedenen Wirkungen im Körper in Abhängigkeit von der Dosierung betrachtet. Auf dieser Grundlage hat die Gemeinsame Expertenkommission nun eine Vitamin-D-Dosis ermittelt, bei der man von einer positiven ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung ausgehen kann.

Die Kommission besteht u. a. aus anerkannten, behördenexternen Wissenschaftlern, die in ihren Entscheidungen unabhängig sind. Die Geschäftsstelle der Kommission wird gemeinsam vom BVL und BfArM geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Referat 101

Mauerstraße 39-42

10117 Berlin

E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)

Validierung

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Kurze Zusammenfassung.....	6
2 Gegenstand der Bewertung (stofflich bezogen, fachlicher/rechtlicher Hintergrund)	6
2.1 Informationen zum Stoff (Grenzwerte, Gehalte in Lebensmitteln, üblicher Verzehr, ...).....	6
2.2 Versorgungsstatus	3
2.3 Empfehlung für die Vitamin-D-Zufuhrmenge.....	3
2.4 Toxikologische Informationen	4
2.5 Risikobewertung.....	5
2.6 Gesundheitliche Bewertung.....	5
2.7 Risikogruppen für einen Vitamin D-Mangel	5
2.8 Gefährdungspotential durch Arzneimittelinteraktionen.....	6
2.9 Zusatz von Vitamin D in Lebensmitteln und Werbung (Rechtssituation).....	6
Angereicherte Lebensmittel.....	7
Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D	7
Gesundheitsbezogene Angaben	8
Diätetische Lebensmittel	9
2.10 Abgrenzung zu neuartigen Lebensmitteln (Novel Food)	10
2.11 Abgrenzung zu Arzneimitteln (medizinische Daten)/Monographien	10
2.11.1 Die pharmakologische Wirkung als Abgrenzungskriterium	12
3 Ergebnis/Diskussion.....	12
4 Empfehlung	15
5 Referenzen	16

Bildnachweis: © Zerbor / fotolia

Abkürzungsverzeichnis

25-(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittelinformationssystem des Bundes und der Länder
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
I.E.	Internationale Einheiten
IOM	Institute of Medicine
LFGB	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch
LMIV	Lebensmittelinformationsverordnung
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NemV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
NKV	Nährwertkennzeichnungsverordnung
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NVS	Nationale Verzehrsstudie
RDA	Recommended Daily Allowance
RL	Richtlinie
UL	Tolerable Upper Intake Level
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VO	Verordnung

1 Kurze Zusammenfassung

Präparate, denen Cholecalciferol und/oder Ergocalciferol zugesetzt worden sind und die als Nahrungsergänzungsmittel im Verkehr sind, werden von den Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörden je nach Aufmachung und Dosierung teilweise als Lebensmittel gemäß Art. 2 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ oder als Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 AMG² beurteilt. Diese uneinheitliche Beurteilungspraxis ist u. a. auf die Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der pharmakologischen von der ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung zurückzuführen. Für die Einstufung als Nahrungsergänzungsmittel bzw. Arzneimittel eines Produktes ist deshalb häufig die Zweckbestimmung, die unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien festzustellen ist, ausschlaggebend.

Unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien wie Dosierung, Angaben aus Aufbereitungsmonographien, Verzehrmenge, Empfehlungen für die Tageszufuhr, wird für Vitamin D die Dosis ermittelt, bei der man von einer ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung ausgehen kann. Dabei handelt es sich um die Dosis, die maximal notwendig ist, um das physiologische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Für eine höhere Dosierung sieht die Kommission keine sinnhafte ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung mehr. Für Vitamin D liegt diese Dosis bei 20 µg/Tag. Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, die den Anforderungen der DiätV bzw. Verordnung (EU) Nr. 609/2013³ (gültig ab 20. Juli 2016) entsprechen, können auch > 20 µg Vitamin D pro Tag enthalten.

Produkte, die jedoch ausdrücklich zur Prophylaxe und/oder Therapie von Vitamin-D-Mangelkrankungen bestimmt sind, erfüllen die Anforderungen an Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG².

2 Gegenstand der Bewertung (stofflich bezogen, fachlicher/rechtlicher Hintergrund)

2.1 Informationen zum Stoff (Grenzwerte, Gehalte in Lebensmitteln, üblicher Verzehr, ...)

Vitamin D ist der Oberbegriff für eine Reihe biologisch aktiver Calciferole. Die beiden wichtigsten Formen sind das pflanzliche Ergocalciferol (Vitamin D₂) und das in Lebensmitteln tierischer Herkunft vorkommende und vom Menschen gebildete Cholecalciferol (Vitamin D₃, Colecalciferol, Calcio). Endogenes Cholecalciferol wird aus 7-Dehydrocholesterol, einem Vorläufer in der Cholesterolsynthese, in der Haut gebildet [1].

Ergocalciferol und Cholecalciferol werden zunächst in der Leber in die Speicherform Calcidiol (25-Hydroxyvitamin D, 25-(OH)D) und dann fein reguliert in der Niere in die aktive Form, das Calcitriol (1α, 25-Dihydroxyvitamin D), metabolisiert [1]. Ähnlich den Steroidhormonen entfaltet Calcitriol seine Wirkungen über einen intrazellulären Rezeptor – den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) [2]. Demzufolge sind Ergocalciferol und Cholecalciferol als Prohormone anzusehen.

¹ Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. Nr. L 31 S. 1). Zuletzt geändert durch Anhang Nr. 5.9 ÄndVO (EG) 596/2009 vom 18.6.2009 (ABl. Nr. L 188 S. 14).

² Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).

³ Verordnung (EU) Nr. 609/2013 vom 12. Juni 2013 über Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung.

Die physiologische Funktion von Vitamin D ist die Calciumresorption im Darm und die Calciumrückresorption in der Niere. Vitamin D ist somit an der Aufrechterhaltung des physiologischen Serum-Calciumspiegels und damit an der Knochengesundheit beteiligt. Der VDR, über den Vitamin D wirkt, befindet sich jedoch nicht nur in Knochenzellen, sondern ist auch in Zellen verschiedener innerer Organe (Bauchspeicheldrüse, Gehirn etc.), in Zellen des Immun- und des kardiovaskulären Systems sowie in Muskelzellen präsent. Der Komplex aus VDR und Vitamin D bindet an die DNA, an der er als Transkriptionsfaktor wirkt und zahlreiche Gene aktivieren kann.

Vitamin D ist kein Vitamin im eigentlichen Sinne, denn es wird unter Lichteinfluss (UV-B-Strahlung) in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol auch endogen gebildet. In den Sommermonaten kann ein gesunder Erwachsener bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien auch in unseren Breiten (zwischen 37 °N und 60 °N) seinen Bedarf an Vitamin D bis zu 100 % durch endogene Synthese decken (gemessen an den 25-(OH)D-Serumspiegeln) [3]. Durchschnittlich werden hierzulande nur 10 - 20 % des Vitamin D mit der Nahrung aufgenommen. Fisch und Fischerzeugnisse tragen hierbei am besten zur alimentären Vitamin-D-Versorgung bei (Tabelle 1) [4, 5, 6].

Tabelle 1: Vorkommen von Vitamin D in Lebensmitteln [5, 6]

Lebensmittel	Vitamin-D-Gehalt [µg] pro 100 g Lebensmittel
1. Fisch	
Hering	25
Lachs (wild)	20
Lachs (gezüchtet)	5
Sardinen	10
Thunfisch	6
Lebertran	300
2. Pilze	
Steinpilze (frisch)	3
Shiitake	2,5
Champignons	2
3. Milchprodukte	
Gouda (45 % Fett i.Tr)	1,2
Camembert	1
Sahne	1
Butter	1,2
Vollmilch	1,2
4. Fleisch	
Kalbfleisch	3,8
Rinderleber	2
Schweineleber	1
5. Sonstige	
Avocado	5
Margarine	3
Ei	2

Eine ausgeprägte Hautpigmentierung, Alterungsprozesse und die Anwendung von Sonnencreme vermindern die Bildung von Cholecalciferol in der Haut. Eine zusätzliche Zufuhr an Vitamin D spielt daher überwiegend bei geringer Sonnenlichtexposition, bei älteren Menschen und bei Säuglingen eine wichtige Rolle.

Der Gehalt an Vitamin D in Produkten wird uneinheitlich entweder in µg oder in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Die Angabe der Vitamin-D-Menge erfolgt in der Regel in Gewichtseinheiten. Eine Internationale Einheit (I.E.) Vitamin D entspricht 0,025 µg Vitamin D bzw. 1 µg Vitamin D entspricht 40 I.E.. In diesem Dokument wird für Vitamin D durchgängig die Einheit µg verwendet.

Weitere Informationen zu Vitamin D sind entsprechenden Stellungnahmen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) zu entnehmen [7, 8].

2.2 Versorgungsstatus

Der Vitamin-D-Status lässt sich am besten anhand der Serumkonzentration von 25-(OH)D ermitteln. Dieser Metabolit stellt einen geeigneten Biomarker dar, da er sowohl die exogene Vitamin-D-Aufnahme als auch die endogene Synthese berücksichtigt.

25-(OH)D-Werte ≥ 50 nmol/l sollen sicherstellen, dass 99 % der Bevölkerung einen adäquaten Vitamin-D-Status aufweisen, während bei 25-(OH)D-Werten < 50 nmol/l das Risiko einer nichtadäquaten Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit ansteigt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifizierung der Vitamin-D-Versorgung [9]

25-(OH)D-Serumkonzentration [nmol/l]	Vitamin-D-Versorgung (in Bezug auf die Knochengesundheit)
< 30	erhöhtes Risiko für eine mangelhafte Vitamin-D-Versorgung
30 bis < 50	erhöhtes Risiko für eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung
≥ 50	adäquater Vitamin-D-Status für 99 % der Bevölkerung
≥ 125	erhöhtes Risiko für eine exzessive Aufnahme
400	gesundheitliche adverse Effekte möglich (Hypercalcämie/Hypervitaminose)

Bei der Mehrheit der Bevölkerung in Deutschland liegt kein Vitamin-D-Mangel vor. Jedoch erreicht mehr als die Hälfte der Bevölkerung nicht die wünschenswerte Konzentration des Markers 25-(OH)D von 50 nmol/l im Blut. Bei ca. 15 % der Bevölkerung liegt die durchschnittliche 25-(OH)D-Serumkonzentration weit unter 25 nmol/l [9].

Aus der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) sowie der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II) geht hervor, dass die durchschnittliche Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen bei ca. 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und bei Erwachsenen bei ca. 2 - 4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ liegt. Dabei umfasst die Zufuhr z. B. bei Männern im Alter von 14 bis 80 Jahren eine Bandbreite von (P5-P95) 0,9 bis 9,6 μg pro Tag (mediane Zufuhr 2,9 μg), bei Frauen im Alter von 14 bis 80 Jahren liegt die Bandbreite (P5-P95) bei 0,7 bis 7,0 μg (mediane Zufuhr 2,2 μg) [9,10]. Dies bestätigt, dass die Vitamin-D-Versorgung bei gesunden Personen in erster Linie über die endogene Synthese in der Haut bei Lichtexposition erfolgt. Überschüssig gebildetes Vitamin D kann im Körper gespeichert werden. Eine Intoxikation an Vitamin D über die endogene Synthese ist ausgeschlossen.

Personengruppen, deren Lebensumstände eine regelmäßige und ausreichende Lichtexposition nicht zulassen, aufgrund persönlicher, kultureller, klimatischer Faktoren oder geographischer Gegebenheiten, sind daher besonders gefährdet, nicht optimal mit Vitamin D versorgt zu sein (vgl. Punkt 2.7).

2.3 Empfehlung für die Vitamin-D-Zufuhrmenge

Bei fehlender endogener Synthese werden 20 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ von der DGE als angemessene Zufuhr an Vitamin D/Tag für alle Personengruppen (außer bei Säuglingen: DGE: 10 $\mu\text{g}/\text{Tag}$; Deutsche Gesellschaft

für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) 10 bis 12,5 µg/Tag) [4, 11] angegeben. Diese Empfehlung kann ggf. für besonders gefährdete Personengruppen (vergl. Punkt 2.7) in Betracht gezogen werden [4].

Im therapeutischen Bereich rät der Dachverband Osteologie e. V. (DVO) zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose zu 20 – 50 µg pro Tag bei Senioren, die Arme und Gesicht nicht mindestens 30 Minuten täglich dem Sonnenlicht aussetzen oder gar schon eine Osteoporose entwickelt haben.

Der aktuelle amerikanische RDA-Wert (Recommended Daily Allowance) des Institute of Medicine (IOM) liegt für Erwachsene bei 15 µg/Tag bei minimaler Sonnenexposition. Für Personen über 70 Jahre werden 20 µg/Tag empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf dem Ergebnis einer umfangreichen Analyse von über 1000 Publikationen, der zufolge es bei Tageszufuhrwerten von mehr als 20 µg Vitamin D keine wissenschaftlichen Belege für über die Knochengesundheit hinausgehende gesundheitliche Vorteile gibt [12].

In der Nährwert-Kennzeichnungsverordnung (NKV⁴) und der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 (Lebensmittelinformations-Verordnung - LMIV⁵) wird als Referenzmenge für die tägliche Zufuhr von Vitamin D eine Menge von 5 µg angegeben. Dieser Wert entspricht der von der DGE empfohlenen Vitamin-D-Zufuhr aus dem Jahre 2008, bei dem eine möglicherweise mangelnde endogene Synthese noch nicht berücksichtigt wurde.

2.4 Toxikologische Informationen

Das IOM empfiehlt als oberste Sicherheitsgrenze für Erwachsene und Jugendliche einschließlich Schwangeren und Stillenden 100 µg Vitamin D pro Tag [12]. Auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat in ihrer Neubewertung (2012) zur Sicherheit von Vitamin D einen UL-Wert (Tolerable Upper Intake Level) von 100 µg/Tag für Erwachsene abgeleitet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Höchste sichere tägliche Vitamin-D-Zufuhr

Alter (Jahre)	0-1	1-10	11-17	Erwachsene
UL*	25 µg	50 µg	100 µg	100 µg

*: Der UL (höchste sichere tägliche Zufuhr) bezieht sich auf die Vitamin-D-Zufuhr aus allen Quellen: allgemeine Lebensmittel, angereicherte Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diäten (BD). Der UL liegt weit über dem eigentlichen physiologischen Bedarf [13].

Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) liegt für Erwachsene bei 250 µg/Tag [13]. Durch langfristige Zufuhr exzessiver Mengen (weit über 100 µg täglich) in Form von angereicherten Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln etc. sowie durch Kombinationen dieser Produkte sind Vitamin-D-Hypervitaminosen möglich. Hier sind Personengruppen zu nennen, die sowohl viel Vitamin-D-haltige Lebensmittel verzehren als auch Erzeugnisse oder Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen, die mit hohen Dosen an Vitamin D angereichert sind. Auch ist das Verhalten der Verbraucher bei Kenntnis einer nicht optimalen Vitamin-D-Versorgung bzw. bei der Furcht vor Mangelerscheinungen unterschiedlich und nicht immer rational. Je nach Verbraucherverhalten sind die Auswirkungen einer täglichen Aufnahme von hochdosierten Vitamin-D-Präparaten folglich sehr unterschiedlich.

4 Verordnung über nährwertbezogene Angaben bei Lebensmitteln und die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln (Nährwert-Kennzeichnungsverordnung - NKV) vom 25. November 1994. Zuletzt geändert durch Art. 1 Erste ÄndVO vom 1.10.2009 (BGBl. I S. 3221).

5 Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 (LMIV) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel.

Eine langfristige Überdosierung von Vitamin D kann zu Hypercalcämie führen, die persistieren und möglicherweise lebensbedrohlich werden kann. Bei chronischer Überdosierung kann es zur Calciumablagerung in Gefäßen und Geweben kommen. Eine Vitamin-D-Intoxikation (Hypervitaminose), d. h. 25-OH-D-Serumwerte > 400 nmol/l, kann durch den Verzehr üblicher Lebensmittel oder durch UV-B-Strahlung nicht hervorgerufen werden.

Bei Erwachsenen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüse liegt die Schwelle für Vitamin-D-Intoxikationen zwischen 1000 µg und 2500 µg pro Tag über 1 bis 2 Monate [14]. Zu Beginn sind die Symptome uncharakteristisch und können u. a. Übelkeit, Durchfall, später Obstipation, Muskel- und Gelenkschmerzen, ein gestörtes Bewusstsein und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen einschließen.

2.5 Risikobewertung

Ausführliche Stellungnahmen zu Vitamin D wurden von der ESFA und dem BfR erarbeitet (EFSA 2012 [13], BfR 2004 [7]).

2.6 Gesundheitliche Bewertung

Gemessen am Biomarker 25-(OH)D liegt bei dem überwiegenden Teil der Bevölkerung kein erhöhtes Risiko eines Vitamin-D-Mangels vor. Jedoch erreichen fast 60 % der Bundesbürger die wünschenswerten Blutkonzentration von 50 nmol/l nicht. Das heißt, dass ein großer Anteil der Bevölkerung das präventive Potenzial von Vitamin D für die Knochengesundheit nicht ausnutzt und somit nicht optimal versorgt ist. Es kann jedoch hier noch nicht von einem tatsächlichen Vitamin-D-Mangel mit klinischen Symptomen gesprochen werden. Im Erwachsenenalter kann ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel zu Knochenschwund (Osteoporose) und einer unzureichenden Mineralisierung des Knochens (Osteomalazie) führen. Diese Störungen können von Schmerzen und Spontanfrakturen begleitet sein. Besonders im höheren Alter kann ein Vitamin-D-Mangel zusätzlich zu den hormonellen Veränderungen zur Entstehung von Osteoporose beitragen. Nach der derzeitigen Datenlage senkt ein adäquater Vitamin-D-Status mit überzeugender Evidenz das Risiko von Stürzen und Frakturen bei älteren Männern und Frauen sowie mit wahrscheinlicher Evidenz deren Gesamtmortalität [9]. Laut der Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009) beispielsweise verringerte sich das Sturzrisiko bei einer zusätzlichen Vitamin-D-Zufuhr von etwa 20 (17,5 – 25) µg/Tag deutlich, eine Supplementierung mit etwa 10 (5 – 15) µg/Tag zeigte hingegen keine Wirkung [15].

Die Einnahme von hochdosierten Vitamin-D-Präparaten sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen und nur dann empfohlen werden, wenn ein unzureichender Vitamin-D-Status von ärztlicher Seite diagnostiziert wurde. Insbesondere sind hier die genannten Risikogruppen (vgl. Punkt 2.7.) zu berücksichtigen. Auch während der Einnahme von hochdosierten Vitamin-D-Präparaten sollte der 25-OH(D)-Serumwert regelmäßig überprüft werden.

2.7 Risikogruppen für einen Vitamin D-Mangel

Die Vitamin-D-Versorgung (gemessen als 25-(OH)D) kann in unseren Breiten schätzungsweise zu 80 – 90 % über die endogene Synthese in der Haut erfolgen, wenn ein regelmäßiger Aufenthalt im Freien mit ausreichenden Partien unbedeckter Haut gegeben ist [4, 9]. In den Wintermonaten ist in unseren Breiten die Synthese von Vitamin D zwar nur eingeschränkt möglich, allerdings kann im Sommer gebildetes Vitamin D im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur gespeichert werden und zur

Aufrechterhaltung der Vitamin-D-Serumkonzentration im Winter beitragen. Die Verwendung von Sonnenschutzmitteln ist sinnvoll und notwendig im Hinblick auf den Schutz vor Hautkrebs. Allerdings steht sie einer Vitamin-D-Bildung in der Haut entgegen. Auch die regelmäßige Verwendung von Tagescremes mit Lichtschutzfaktor wirkt in Bezug auf die Vitamin-D-Bildung in der Haut kontraproduktiv. Hier gilt es, die Empfehlungen sorgsam abzuwägen, weiterer Forschungsbedarf ist gegeben.

Vom Risiko eines Vitamin-D-Mangels sind folglich Personengruppen betroffen, bei denen eine Vitamin-D-Synthese über die Haut nicht oder nur in eingeschränktem Maße möglich ist und die dieses Defizit nicht mit der normalen Nahrung ausgleichen können:

- Personen, die sich nicht oder kaum im Freien aufhalten
 - alle Altersgruppen bei bevorzugter „indoor“-Lebensweise, insbesondere chronisch kranke und pflegebedürftige Menschen
- Menschen, die aus religiösen oder kulturellen Gründen nur mit vollständig bedecktem Körper ins Freie gehen
- Dunkelhäutige Menschen
 - durch den höheren Melamingehalt der Haut werden UV-B Strahlen stärker abgeschirmt; die endogene Synthese dieser Personengruppe ist daher bei dauerhaftem Aufenthalt in gemäßigten Breiten reduziert
- Ältere Menschen
 - Vitamin-D-Syntheseleistung der Haut nimmt mit steigendem Alter ab
- Säuglinge
 - Säuglinge sollten nicht der direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt werden, weil sich ihr hauteigener UV-Schutzmechanismus erst noch entwickeln muss. Zur Rachitis-Prophylaxe beim Säugling werden Arzneimittel in Form von Vitamin-D-Tabletten (10 -12,5 µg/Tag) ab der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Lebensjahrs bei gestillten und nicht gestillten Säuglingen eingesetzt. Diese Prophylaxe wird bis zum zweiten erlebten Frühsommer empfohlen [11].

2.8 Gefährdungspotential durch Arzneimittelinteraktionen

Thiazid-Diuretika können durch die Verringerung der renalen Calciumausscheidung zu einer Hypercalcämie führen. Außerdem kann die Toxizität von Herzglykosiden infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel während der Behandlung mit Vitamin D zunehmen (Risiko für Herzrhythmusstörungen).

2.9 Zusatz von Vitamin D in Lebensmitteln und Werbung (Rechtssituation)

In den einschlägigen EU-Vorschriften (Richtlinie 2002/46/EG⁶ für Nahrungsergänzungsmittel, Verordnung (EG) Nr. 1925/2006⁷ für angereicherte Lebensmittel und Verordnung (EG) Nr. 953/2009⁸ für Lebensmittel für eine besondere Ernährung (diätetische Lebensmittel) bzw. Verordnung (EU)

6 Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel.

7 Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln. Zuletzt geändert durch Art. 50 ÄndVO (EU) 1169/2011 vom 25.10.2011 (ABl. Nr. L 304 S. 18).

8 Verordnung (EG) Nr. 953/2009 der Kommission vom 13. Oktober 2009 über Stoffe, die Lebensmitteln für eine besondere Ernährung zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen – geänd. durch Art. 3 ÄndVO (EU) Nr. 1161/2011 vom 14.11.2011.

Nr. 609/2013³ für Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung) ist der Zusatz von Vitamin D in Lebensmitteln abschließend geregelt und nur in Form von Ergocalciferol und Cholecalciferol zugelassen.

Angereicherte Lebensmittel

In der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006⁷ wurden noch keine Höchstmengen zur Anreicherung einzelner Lebensmittel mit Vitaminen und Mineralstoffen festgelegt. Deshalb gelten die Übergangsmaßnahmen nach Artikel 17. Der Zusatz von Vitamin D zu Lebensmitteln ist auf nationaler Ebene durch die Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel (Vitamin V⁹) geregelt. Demzufolge gilt für Margarinen- und Mischfetterzeugnisse ein Maximalgehalt von 25 µg Vitamin D/kg und für Lebensmittel i. S. des § 6 Abs. 3 NKV⁴ ein Maximalgehalt von 1,6 µg Vitamin D pro Mahlzeit. Eine Anreicherung sonstiger Lebensmittel ist grundsätzlich verboten; deshalb ist auf nationaler Ebene für mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel § 2 Abs. 3 Nr. 4 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)¹⁰ zu berücksichtigen. Danach muss beim BVL ein Antrag auf Erteilung einer Ausnahmegenehmigung nach § 68 LFGB¹⁰ oder ein Antrag auf Erlass einer Allgemeinverfügung nach §54 LFGB¹⁰ gestellt werden.

Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D

Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln wurden auf europäischer Ebene in der Richtlinie 2002/46/EG⁶ noch nicht festgelegt. Dennoch dürfen Vitamine und Mineralstoffe nicht in beliebiger Höhe Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden, sondern unterliegen den Regelungen des Lebensmittelrechts. Die Richtlinie 2002/46/EG⁶ für Nahrungsergänzungsmittel wurde in Deutschland mit der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)¹¹ in nationales Recht umgesetzt. In der NemV¹¹ werden die Anforderungen an die Kennzeichnung, die stofflichen Voraussetzungen und die Aufmachung festgelegt. Gemäß § 1 Abs. 1 Nr. 1 NemV¹¹ sind Nahrungsergänzungsmittel Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen.

Die stofflichen Voraussetzungen sind in § 1 Abs. 1 Nr. 2 NemV¹¹ geregelt. Danach ist ein Nahrungsergänzungsmittel ein Lebensmittel, das „*ein Konzentrat aus Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt*“. Es ist deshalb zu klären bzw. festzulegen, bei welcher Menge an Vitamin D von einer ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung gesprochen werden kann.

Die exemplarische Auswertung von 43 beim BVL angezeigten Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) ergab (Stand 29.05.2013), dass die deklarierte Menge an Vitamin D bei der überwiegenden Anzahl der Monopräparate zwischen 20 und 25 µg/Tag lag. Bei Präparaten, die in Kombination mit Calcium und anderen Stoffen angeboten wurden, lag die deklarierte Tagesverzehrmenge von Vitamin D zwischen 5 und 30 µg/Tag. Bei dieser Auswertung wurde nicht berücksichtigt, ob sich die genannten Erzeugnisse auch rechtmäßig auf dem Markt befinden.

Die angebotenen Dosierungen sind somit mit denen vieler Fertigarzneimittel identisch, die zur Vorbeugung oder Behebung eines Vitamin-D-Mangels zugelassen sind. Von den ausgewerteten NEM wurden mehr als die Hälfte mit Aussagen wie „Zur Behebung einer Mangelversorgung“ oder „Vorbeugung

9 Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel (Vitaminverordnung) vom 1. September 1942 (BGBl. I S. 538) Zuletzt geändert durch Art. 4 Zweite VO zur Änd. der AromenVO und anderer lebensmittelrechtlicher VO vom 29.9.2011 (BGBl. I S. 1996).

10 Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB). In der Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2011 (BGBl. I S. 1770). Zuletzt geändert durch Art. 1 Zweite ÄndVO vom 3.8.2012 (BGBl. I S. 1708).

11 Nahrungsergänzungsmittelverordnung vom 24. Mai 2004 (BGBl. I S. 1011), die zuletzt durch Artikel 64 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist.

eines Vitamin-D-Mangels“ beworben. Die amtliche Arzneimittelüberwachung und die amtliche Lebensmittelüberwachung beurteilen, ob es sich um krankheitsbezogene oder gesundheitsbezogene Angaben handelt. Krankheitsbezogene Angaben sind bei Lebensmitteln, vorbehaltlich solcher, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, verboten. Sofern es sich um gesundheitsbezogene Angaben handelt, dürfen sie nicht ohne Zulassung nach der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006¹² zur Kennzeichnung von Lebensmitteln verwendet werden. Zwischenzeitlich sind alle Übergangsvorschriften dieser Verordnung zu Vitaminen und Mineralstoffen abgelaufen. Sofern gesundheitsbezogene Aussagen nicht zugelassen wurden, sind sie nach geltendem Lebensmittelrecht somit ebenfalls verboten.

Gesundheitsbezogene Angaben

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1924/2006¹² i. V. mit Verordnung (EU) Nr. 432/2012¹³ sind nur folgende sieben gesundheitsbezogene Angaben für Vitamin D zulässig:

- Vitamin D trägt zu einer normalen Aufnahme/Verwertung von Calcium und Phosphor bei
- Vitamin D trägt zu einem normalen Calciumspiegel im Blut bei
- Vitamin D trägt zur Erhaltung normaler Knochen bei
- Vitamin D trägt zur Erhaltung einer normalen Muskelfunktion bei
- Vitamin D trägt zur Erhaltung normaler Zähne bei
- Vitamin D trägt zu einer normalen Funktion des Immunsystems bei
- Vitamin D hat eine Funktion bei der Zellteilung

Die genannten gesundheitsbezogenen Angaben dürfen nach der derzeit gültigen Rechtslage nur für Lebensmittel verwendet werden, wenn in 100 g bzw. 100 ml oder in einer Portion mindestens 15 % der Referenzmenge für die tägliche Zufuhr (Erwachsene) von Vitamin D enthalten ist oder eine Menge enthalten ist, die den gemäß Art. 6 VO (EG) Nr. 1925/2006⁷ zugelassenen Abweichungen entspricht. Die Referenzmenge an Vitamin D beträgt gemäß Anhang XIII Teil A der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011¹⁴ (früher in der RL 90/496/EWG) derzeit 5 µg pro Tag.

Weiter sind in der Verordnung (EU) Nr. 1228/2014¹⁵ nachfolgende zwei sogenannte risk-reduction-claims zu Vitamin D unter Berücksichtigung genau festgelegter Verwendungsbedingungen zugelassen.

1. Calcium und Vitamin D tragen dazu bei, den Verlust an Knochenmineralstoffen bei postmenopausalen Frauen zu verringern. Eine geringe Knochenmineraldichte ist ein Risikofaktor für durch Osteoporose bedingte Knochenbrüche

Bedingungen für die Verwendung der Angabe:

- „Die Angabe darf nur für Nahrungsergänzungsmittel verwendet werden, die mindestens 400 mg Calcium und 15 µg Vitamin D je angegebene Portion enthalten.

¹² Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel (Health Claim Verordnung). Zuletzt geändert durch Art. 1 ÄndVO (EU) 1047/2012 vom 8.11.2012 (ABl. Nr. L 310 S. 36).

¹³ Verordnung (EU) Nr. 432/2012 der Kommission vom 16. Mai 2012 zur Festlegung einer Liste zulässiger anderer gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern.

¹⁴ Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 (LMIV) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel.

¹⁵ Verordnung (EU) Nr. 1228/2014 der Kommission vom 17. November 2014 über die Zulassung bzw. Nichtzulassung bestimmter gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel betreffend die Verringerung eines Krankheitsrisikos.

- Unterrichtung der Verbraucher, dass sich die Angabe insbesondere an Frauen ab 50 Jahren richtet und dass sich die positive Wirkung bei einer täglichen Einnahme von mindestens 1200 mg Calcium und 20 µg Vitamin D aus allen Quellen einstellt.“

2. Vitamin D trägt dazu bei, die durch posturale Instabilität und Muskelschwäche bedingte Sturzgefahr zu verringern. Stürze sind bei Männern und Frauen ab 60 Jahren ein Risikofaktor für Knochenbrüche

Bedingungen für die Verwendung der Angabe:

- „Die Angabe darf nur für Nahrungsergänzungsmittel verwendet werden, die mindestens 15 µg Vitamin D je angegebene Portion enthalten.
- Unterrichtung der Verbraucher, dass sich die positive Wirkung bei einer täglichen Aufnahme von 20 µg Vitamin D aus allen Quellen einstellt.“

Diätetische Lebensmittel

Für Säuglingsanfangs- und Folgenahrung und für Beikostprodukte, für bilanzierte Diäten sowie für Lebensmittel für eine kalorienarme Ernährung zur Gewichtsverringerung sind Mindest- und/oder Höchstgehalte festgelegt (vgl. Diätverordnung (DiätV¹⁶), in der die Bestimmungen der einzelnen EU-Richtlinien umgesetzt wurden).

In Anlage 2 der DiätV sind Stoffe, die diätetischen Lebensmitteln zu ernährungsspezifischen oder physiologischen oder diätetischen Zwecken zugesetzt werden dürfen, aufgeführt. Demnach dürfen Cholecalciferol und Ergocalciferol bei diätetischen Lebensmitteln, die zur Verwendung als Mahlzeit oder anstelle einer Mahlzeit oder als Tagesration für kalorienarme Ernährung zur Gewichtsverringerung bestimmt sind, insgesamt bis zu 1,6 µg pro Mahlzeit und bis zu 5 µg pro Tagesration, berechnet als Calciferol, und bei Margarine- und Mischfetterzeugnissen insgesamt bis zu 25 µg pro Kilogramm, berechnet als Calciferol, zugesetzt werden.

In Anlage 6 sind für Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) im Sinne des § 1 Abs. 4a DiätV¹⁶ Mindest- und Höchstmengen für Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine festgelegt. Demzufolge beträgt der Vitamin-D-Gehalt verzehrfertiger Erzeugnisse für Säuglinge mindestens 1 µg und maximal 3 µg pro 100 kcal (0,25 und 0,75 µg/100 kJ). Bilanzierte Diäten, die nach § 14b Abs. 1 DiätV¹⁶ nur unter ärztlicher Aufsicht verwendet werden dürfen, enthalten laut Anlage 6 für Personen ab 10 Jahren mindestens 0,5 µg und maximal 2,5 µg Vitamin D pro 100 kcal (bzw. 0,12 µg/100 kJ und 0,65 µg/100 kJ). Bezogen auf eine Tagesenergiemenge von 2000 kcal (8374 kJ) ergibt sich somit theoretisch ein möglicher Höchstgehalt von 50 µg/Tag. In den Fällen, in denen eine Bedarfsanpassung für besondere Ernährungserfordernisse notwendig ist, kann nach § 14b Abs. 5 DiätV¹⁶ von den Höchstmengen abgewichen werden. Die Kennzeichnung muss in diesen Fällen einen Hinweis auf diese Abweichung sowie die Begründung hierfür enthalten.

Die Auswertung von 126 beim BVL angezeigten ergänzenden und vollständig bilanzierten Diäten ergab (Stand 03.06.2013), dass eine Vitamin-D-Zufuhr über diese Produkte größtenteils zwischen 5 und 20 µg pro Tag liegt. Bei dieser Auswertung wurde nicht berücksichtigt, ob sich die genannten Erzeugnisse auch rechtmäßig in Verkehr befinden.

¹⁶ Verordnung über diätetische Lebensmittel vom 28. April 2005 (BGBl. I S. 1161), die zuletzt durch Artikel 60 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist (Diät-Verordnung).

2.10 Abgrenzung zu neuartigen Lebensmitteln (Novel Food)

Die Vitamin-D-Verbindungen Ergocalciferol, Cholecalciferol und Cholecalciferol-Cholesterol sind in § 1b Nr. 2 VitaminV⁹ seit 1942 als Lebensmittelzutaten zu Margarine, Mischfetterzeugnissen sowie bestimmten Erzeugnissen i. S. des § 6 Abs. 3 NKV⁴ zugelassen. Weiter befindet sich Vitamin D in der Liste der zulässigen Vitamine und Mineralstoffe in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1170/2009¹⁷ sowie im Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006⁷. Gemäß Anhang II dieser beiden Verordnungen sind hier ausschließlich die beiden Vitaminverbindungen Ergocalciferol und Cholecalciferol zugelassen. Demnach handelt es sich bei den Vitaminverbindungen Ergocalciferol, Cholecalciferol und Cholecalciferol-Cholesterol um keine neuartigen Lebensmittel / Lebensmittelzutaten i. S. von Art. 1 Abs. 2 Verordnung (EG) Nr. 258/97¹⁸.

In Abhängigkeit von der Herstellung und der Gewinnung der Vitamin-D-Verbindungen ist jedoch stets zu prüfen, inwieweit die in Rede stehende Vitamin-D-Verbindung tatsächlich bereits vor dem 15. Mai 1997 in nennenswertem Umfang in der Europäischen Union als Lebensmittel / Lebensmittelzutat verzehrt worden ist und ob es sich nicht vielmehr um ein neuartiges Lebensmittel / neuartige Lebensmittelzutat i. S. des Art. 1 Abs. 2 Buchstabe c bzw. f der Verordnung (EG) Nr. 258/97¹⁸ handelt.

So stellt beispielsweise UV-behandelte Bäckerhefe mit erhöhtem Vitamin-D-Gehalt eine neuartige Lebensmittelzutat i. S. des Art. 1 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 258/97¹⁸ dar, die nicht ohne eine nach den in Art. 3 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 258/97¹⁸ genannten Verfahren erteilten Genehmigung in den Verkehr gebracht werden darf. Mit Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24. Juni 2014 (2014/396/EU¹⁹) wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen von UV-behandelter Bäckerhefe erteilt.

2.11 Abgrenzung zu Arzneimitteln (medizinische Daten)/Monographien

Im Arzneimittelinformationssystem des Bundes (AMIS, Abfrage Februar 2015) sind insgesamt 57 zugelassene Vitamin-D (oder Vitamin-D-Analoga Calcitriol und Alfacalcidol) -haltige Fertigarzneimittel gelistet (Monopräparate zur oralen Anwendung ohne Parallelimporte). Es besteht außerdem eine Standardzulassung für Lebertran (Zul. Nr. 5499.99.99). Darüber hinaus bestehen diverse Zulassungen von Kombinationspräparaten oder Arzneimitteln anderer Art der Anwendung (zur Injektion, zur topischen Anwendung, parenteral etc.)

Die Tagesdosis der zugelassenen Fertigarzneimittel bewegt sich im Bereich von 10 µg bis 25 µg Cholecalciferol, in Einzelfällen liegt sie darüber (500 µg Vitamin D/Tag, Dekristol® 20.000 I.E., Zul. Nr. 3000309.00.00, zur einmaligen Anwendung bei der Anfangsbehandlung von Vitamin D Mangelzuständen).

17 Verordnung (EG) Nr. 1170/2009 der Kommission vom 30. November 2009 zur Änderung der Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Listen von Vitaminen und Mineralstoffen sowie ihrer Aufbereitungsformen, die Lebensmitteln zugesetzt bzw. bei der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen.

18 Verordnung (EG) Nr. 258/97 (Novel-Food-Verordnung) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten. Zuletzt geändert durch Anhang Nr. 5.4 ÄndVO (EG) 596/2009 vom 18.6.2009 (ABl. Nr. L 188 S. 14).

19 2014/396/EU: Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24. Juni 2014 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von UV-behandelter Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) als neuartige Lebensmittelzutat gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (Bekanntgegeben unter Aktenzeichen C(2014) 4114)

Indikationen zugelassener Fertigarzneimittel sind:

- Unterstützende Behandlung der Osteoporose (bei Patienten mit nachgewiesenem oder hohem Risiko eines Vitamin D Mangels)
- Prophylaxe eines Vitamin-D-Mangels bei älteren Menschen
- Behandlung/Ausgleich eines nachgewiesenen Vitamin-D-Mangels
- Rachitis-Prophylaxe und/oder -Behandlung
- Hypoparathyreoidismus
- Parenterale Ernährung

Daneben finden sich vereinzelt Produkte, die traditionell zur Besserung des Allgemeinbefindens sowie traditionell zur Unterstützung der Wundheilung angewandt werden.

Gemäß § 8 Abs. 1 in Verbindung mit Anlage 4 der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel²⁰ sind Fertigarzneimittel mit einer Tagesdosierung von weniger als 10 µg Vitamin D von der Apothekenpflicht ausgenommen. Bei einer Tagesdosierung über 25 µg Vitamin D (Cholecalciferol und Ergocalciferol) unterliegen Fertigarzneimittel der Verschreibungspflicht gemäß § 1 in Verbindung mit Anlage 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln²¹.

Monographien:

Zu Cholecalciferol und Ergocalciferol (ATC-Code A11CC05) existiert eine Aufbereitungsmonographie der Kommission B (chemisch definierte Stoffe), die im Bundesanzeiger (BANz-Datum 10.08.1988) veröffentlicht wurde.

In der Monographie werden folgende Anwendungsgebiete und Dosierungen genannt:

- Prophylaxe beim Säugling:
 - 12,5 µg Vitamin D/Tag per os
- Prophylaxe bei erkennbarem Risiko einer Vitamin-D-Mangel- Erkrankung:
 - 12,5 bis 25 µg Vitamin D pro Tag per os
- Prophylaxe bei Malabsorption:
 - 75 bis 125 µg Vitamin D pro Tag per os
- Therapie von Rachitis und Osteomalazie durch Vitamin- D-Mangel:
 - 25 bis 125 µg Vitamin D pro Tag per os über ein Jahr
- Unterstützende Therapie bei Osteoporose:
 - 25 bis 75 µg Vitamin D pro Tag per os
- Therapie bei Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus:
 - entspricht 250 bis 500 µg pro Tag per os

²⁰ Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 19. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2371) geändert worden ist.

²¹ Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 6. März 2015 (BGBl. I S. 278) geändert worden ist

2.11.1 Die pharmakologische Wirkung als Abgrenzungskriterium

Arzneimittel und Lebensmittel schließen einander aus, vgl. § 2 Abs. 3 Nr. 1 AMG² und Art. 2 Satz 4 Buchstabe d) der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹. Produkte, die sowohl der Definition eines Arzneimittels nach § 2 Abs.1 AMG² als auch der eines Lebensmittels nach Art. 2 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ entsprechen, sind gemäß der sogenannten „Zweifelsfallregelung“ des § 2 Abs. 3a AMG² den Arzneimitteln zuzuordnen.

Für die Einstufung Vitamin-D-haltiger Produkte als Lebensmittel gemäß Art. 2 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹, insbesondere als Nahrungsergänzungsmittel i. V. mit § 1 NemV¹¹, oder als Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 AMG² ist daher zu prüfen, ob neben einer objektiven Zweckbestimmung als Lebensmittel Vitamin D in einer ernährungsspezifisch oder physiologisch wirkenden Dosierung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung oder in einer pharmakologisch wirkenden Dosierung vorliegt.

Allein die Tatsache, dass die Aufnahme, die Metabolisierung und die Ausscheidung von Vitamin D durch pharmakokinetische Modelle beschrieben werden kann und Vitamin D auf zellulärer Ebene seine Wirkungen über Rezeptoren vermittelt (Pharmakodynamik), reicht als alleiniges Merkmal einer pharmakologischen Wirkung nicht aus. Schließlich ist Vitamin D in – bezogen auf die Empfehlungen zur Vitamin D Zufuhr (siehe 2.3) – z. T. nicht unerheblicher Menge natürlicher Bestandteil der Nahrung. Hinzu kommt, dass die Wirkungen von Vitamin D im menschlichen Organismus nicht direkt proportional zur aufgenommenen Menge sind, da die Aktivierung von Vitamin D zur physiologisch aktiven Form Calcitriol sehr fein reguliert ist. Erst wenn sehr hohe Vitamin D Dosen über einen längeren Zeitraum regelmäßig aufgenommen werden, kann es zu einem unphysiologisch starken Anstieg des Serumcalciumspiegels kommen. Eine Menge, ab der Vitamin D die physiologischen Funktionen „erheblich“ beeinflusst, lässt sich daher nicht festlegen. Vitamin D kann damit – unabhängig von der Dosierung – *per se* auch keine pharmakologische Wirkung zugeschrieben werden.

Jedoch kann Vitamin D selbst in einer Dosierung, die problemlos mit üblichen Lebensmitteln erreicht werden kann, eine therapeutische Wirksamkeit aufweisen. Werden Vitamin-D-Erzeugnisse zur Wiederherstellung, zur Korrektur bzw. zur Beeinflussung der physiologischen Funktionen im Rahmen einer Heilung Linderung oder Verhütung einer Erkrankung angewandt, handelt es sich um ein Arzneimittel. So wirkt Vitamin D in zugelassenen Fertigarzneimitteln, obwohl deren Vitamin D Gehalte oft nur dem in 100 g Lachs entsprechen, zweifelsfrei pharmakologisch, da es im Rahmen zugelassener Indikationen zur Therapie von Erkrankungen eingesetzt wird.

3 Ergebnis/Diskussion

Vitamin D unterscheidet sich von anderen Vitaminen dadurch, dass es nicht essentiell ist, sondern in der Haut des Menschen unter ausreichender UV- Strahleneinwirkung endogen gebildet werden kann (in unseren Breiten zu 80 - 90 %). Vom durchschnittlichen Europäer wird Vitamin D nur zu einem geringen Teil (10 - 20 %) über die Nahrung aufgenommen. Neuere Studien in Deutschland weisen darauf hin, dass weite Teile der Bevölkerung nicht optimal mit Vitamin D versorgt sind, d. h. dass die als wünschenswert erachteten 25-(OH)D-Spiegel (50 nmol/l) nicht erreicht sind [16], ohne dass bereits ein Mangel vorliegt. Über Lebensmittel in verzehrüblichen Mengen lassen sich niedrige 25-(OH)D-Werte nicht ausreichend genug anheben. Ein „Mangel“ kann durch orale Aufnahme einer entsprechenden Vitamindosis kompensiert werden [4, 9].

Eine Vielzahl von Vitamin-D-Erzeugnissen mit unterschiedlicher Dosierung, Aufmachung und Zusammensetzung wird als Nahrungsergänzungsmittel oder ergänzende bilanzierte Diäten in den Handel

gebracht. Die Vitamin-D-Gehalte dieser Erzeugnisse liegen überwiegend im Bereich der Aufbereitungsmonographie der Kommission B zu Vitamin D bzw. sind mit den Tagesdosierungen von zugelassenen Fertigarzneimitteln identisch.

Werden derart dosierte Präparate als Nahrungsergänzungsmittel mit neutraler Aufmachung in den Verkehr gebracht, kommt es vielfach zur Streitfrage, ob es sich bei den Produkten nicht vielmehr um Arzneimittel handelt.

Nahrungsergänzungsmittel müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- dazu bestimmt sein, die allgemeine Ernährung zu ergänzen (§1 Abs. 1 Nr. 1 NemV¹¹),
- ein Konzentrat aus Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellen (§1 Abs. 1 Nr. 2 NemV¹¹) und
- in dosierter Form, [...] in abgemessenen kleinen Mengen in den Verkehr gebracht werden (§1 Abs. 1 Nr. 3 NemV¹¹).

Für die Einstufung als Nahrungsergänzungsmittel ist u. a. die Zweckbestimmung „die Ernährung zu ergänzen“ und bis zu welcher Menge an Vitamin D noch von einer „ernährungsspezifischen oder physiologischen Wirkung“ im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung“ gesprochen werden kann, ausschlaggebend. Zur Begründung der ernährungsspezifischen/physiologischen Eignung sollten die zu supplementierenden Substanzen in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs enthalten sein.

Bei den Begriffen „ernährungsspezifisch“ oder „physiologisch“ im Sinne der NemV¹¹ handelt es sich um undefinierte Rechtsbegriffe. Nach der Kommentierung von Zipfel/Rathke ist als „ernährungsbezogene eine solche Wirkung [anzusehen], wenn sie selbst [17] Teil des Prozesses zum Aufbau und der langfristigen Erhaltung des menschlichen Organismus durch den Verzehr von Lebensmitteln ist [18]. Eine physiologische Wirkung bezeichnet hingegen jede Wirkung einer Substanz auf menschliche Funktionen. Eine solche Wirkung kann in bestimmten Dosierungen von fast jedem Stoff ausgehen. In diesem Sinne schließt der Begriff „physiologische Wirkung“ die „ernährungsspezifische Wirkung“ ein und kann als Oberbegriff angesehen werden“ [19].

Gemäß § 1 Abs. 1 NemV¹¹ ist die „ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung (physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung)“ in Zusammenhang mit der Zweckbestimmung „die Ernährung ergänzen“ zu sehen. Voraussetzung für ein Nahrungsergänzungsmittel ist demnach, dass dieses in Ergänzung zu der üblichen Ernährung als ein Konzentrat von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischen oder physiologischer Wirkung einen Beitrag zur Bedarfsdeckung an diesen Stoffen liefern kann, um die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen sicherzustellen und ggf. empfohlene Richtwerte zu erreichen.

Eine physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung ist demnach dann zu bejahen, wenn ein Stoff oder ein Konzentrat aus Nährstoffen eine spezifische Funktion im Körper zur Aufrechterhaltung/Sicherstellung der (lebenswichtigen) physiologischen Funktionen ausübt. Werden durch die Aufnahme eines Stoffes Richtwerte über die physiologische Schwankungsbreite hinaus beeinflusst, kann nicht mehr von einer „ernährungsspezifischen“ oder „physiologischen“ Wirkung gesprochen werden.

Gemäß der Definition der „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“ der DGE werden „mit einer Zufuhr in Höhe der Referenzwerte lebenswichtige physische und psychische Funktionen sichergestellt, ebenso wie eine Überversorgung verhindert und Körperreserven geschaffen“ [4]. Demnach lässt sich ableiten, dass bei einer Zufuhr oberhalb von 100 % der Referenzwerte die physischen oder die psychischen Funktionen, bei gesunden Menschen, über das erforderliche Maß hinaus sichergestellt und beeinflusst

werden. Diese Beeinflussung kann sich z. B. individuell in Form einer Überversorgung auswirken. Der von der DGE empfohlene Zufuhrwert liegt für Vitamin D bei 20 µg/Tag, **bei fehlender endogener Synthese**. Eine ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung, die mit keinen Risiken verbunden ist, kann somit bei Berücksichtigung der Risikogruppen und Schwankungen infolge der endogenen Synthese noch bis zu einer Menge von 20 µg/Tag begründet werden.

Diese Grenze bestätigt mittelbar auch die beiden zu Vitamin D zugelassenen Angaben über die Verringerung eines Krankheitsrisikos, deren Bedingungen und Zweckbestimmung. Demnach stellt sich die positive Wirkung (z. B. Beitrag zur Verringerung des Verlustes an Knochenmineralstoffen, ein Risikofaktor für durch Osteoporose bedingte Knochenbrüche bei postmenopausalen Frauen) bei einer täglichen Einnahme von 20 µg Vitamin D und mindestens 1200 mg Calcium aus allen Quellen ein.

Für Vitamin-D-Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr gebracht werden und mehr als 20 µg pro Tagesdosis enthalten, kann vernünftigerweise in der Gesamtschau zur objektiven Zweckbestimmung keine ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung mehr begründet werden. Auch wenn diese Produkte nicht zwingend ein toxikologisches Risiko (UL 100 µg/Tag) darstellen, geht die Dosierung über eine Ergänzung der allgemeinen Ernährung hinaus und entspricht damit nicht dem Sinn eines Nahrungsergänzungsmittels gemäß § 1 Abs. 1 Nr. 1 und 2 NemV¹¹.

Vitamin D kann in einer Dosierung ab 10 µg/Tag auch eine pharmakologische Wirkung im Sinne des AMG² entfalten, wenn es bei Krankheitsbildern verabreicht wird, die auf einen Vitamin D Mangel bzw. einen reduzierten Blut-Calcium-Spiegel zurückzuführen sind (siehe auch Monographie Kommission B). Werden derartige Vitamin-D-haltige Präparate mit der Zweckbestimmung zur Behandlung genannter Erkrankungen vermarktet, sind sie als Funktionsarzneimittel nach § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG² einzustufen. Dem steht auch nicht entgegen, dass per EU-Verordnung bestimmte gesundheitsbezogene Angaben zur Reduzierung eines Krankheitsrisikos (risk reduction claims) verabschiedet worden sind. Gemäß dem Erwägungsgrund 26 der Verordnung (EU) Nr. 1228/2014¹⁵ gelten für den Zusatz von Stoffen zu Lebensmitteln bzw. ihre Verwendung in Lebensmitteln wie auch für die Einstufung von Produkten als Lebensmittel oder Arzneimitteln spezifische EU- und nationale Rechtsvorschriften. Eine gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006¹² getroffene Entscheidung über eine gesundheitsbezogene Angabe ist somit nicht gleichbedeutend mit einer Zulassung für das Inverkehrbringen des Stoffes in einem Lebensmittel.

Werden Vitamin-D-Präparate mit einer Zweckbestimmung zur Versorgung des Menschen mit Vitamin D oder der Vermeidung einer allgemeinen Vitamin-D-Unterversorgung ohne Bezug auf definierte Krankheiten ausgelobt, handelt es sich unabhängig von der Dosierung nicht um ein Arzneimittel.

Für Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke sind gemäß § 1 Abs. 4a DiätV¹⁶ bzw. Artikel 2 Abs. 2 g) der Verordnung (EU) Nr. 609/2013³ im Vergleich zu Nahrungsergänzungsmitteln jedoch spezielle Regelungen zu beachten. Diese Lebensmittel können somit auch Vitamin D Mengen von mehr als 20 µg/Tag enthalten. Diese Lebensmittel werden bestimmungsgemäß nur unter ärztlicher Aufsicht verwendet (§ 21 Abs. 2 Nr. 7 DiätV¹⁶).

4 Empfehlung

Für die Einstufung eines Produktes als Nahrungsergänzungsmittel bzw. Arzneimittel ist die objektive Zweckbestimmung, die unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien festzustellen ist, ausschlaggebend.

Maßgeblich ist hierbei, dass von dem Produkt eine ernährungsspezifische oder physiologische („physiologische Wirkung“ im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung) oder eine pharmakologische Wirkung ausgeht. Für Vitamin D liegt der empfohlene Tagesbedarf der DGE bei fehlender endogener Synthese bei 20 µg.

Bis zu einer Tagesdosis von 20 µg Vitamin D kann im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung noch von einer ernährungsspezifischen bzw. einer physiologischen Wirkung ausgegangen werden, da diese üblicherweise ausreicht, um eine adäquate Vitamin D Versorgung (50 nmol 25-OH-D/l im Serum) sicherzustellen oder aufrechtzuerhalten. Präparate bis zu einer Tagesdosis von 20 µg Vitamin D können daher als Nahrungsergänzungsmittel gemäß § 1 NemV¹¹ eingestuft werden, sofern alle lebensmittelrechtlichen Anforderungen erfüllt sind und die Auslobung nicht eine Einstufung als Arzneimittel rechtfertigt.

Für eine Dosierung oberhalb von 20 µg pro Tag sieht die Kommission aufgrund einer Überschreitung der für die Aufrechterhaltung der psychischen und physischen Funktionen erforderlichen Menge keine ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung im Kontext der Ernährung mehr.

Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke können unter Beachtung der Bedingungen der DiätV¹⁶ bzw. der Verordnung (EU) Nr. 609/2013³ (gültig ab 20. Juni 2016) auch > 20 µg Vitamin D pro Tag enthalten.

Zur Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D ist nach deutschem Recht weiterhin eine Ausnahmegenehmigung oder Allgemeinverfügung nach den §§ 68 und 54 LFGB¹⁰ erforderlich, da nach Artikel 17 der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006⁷ weiterhin die vitaminisierte Lebensmittelverordnung in Verbindung mit § 2 Abs. 3 Nr. 4 LFGB¹⁰ zu beachten ist.

Produkte, die jedoch ausdrücklich zur Prophylaxe und/oder Therapie von Vitamin-D-Mangelerkrankungen bestimmt sind erfüllen die Anforderungen an Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG².

5 Referenzen

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency. NEJM, 2007, 357: 266-81.
- [2] Brumbaugh PF, Haussler MR. Nuclear and cytoplasmic binding components for vitamin D metabolites. Life Sci, 1975; 16:353-362.
- [3] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Konsentierete Empfehlung zu UV-Strahlung und Vitamin D: „UV-Exposition zur Bildung des körpereigenen Vitamin D“ - Konsentierete Empfehlung der wissenschaftlichen Behörden, Fachgesellschaften und Fachverbände des Strahlenschutzes, der Gesundheit, der Risikobewertung, der Medizin und der Ernährungswissenschaften, 2014.
- [4] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - 1. Auflage, korrigierter Nachdruck, 2012.
- [5] Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Die Zusammensetzung der Lebensmittel, 2008.
- [6] Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K. Vitamin-Lexikon, 2002.
- [7] Domke A, Großklaus R, Niemann B, et al. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln; Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Teil I, BfR-Wissenschaft, 2004.
- [8] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D - Gemeinsame FAQ des BfR, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) und des Max Rubner-Instituts (MRI), 2014.
- [9] Lineisen J, Bechtold A, Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., 2011.
- [10] Max-Rubner-Institut (MRI). Nationale Verzehrsstudie II (NVS), 2008.
- [11] Böhles HJ, Fusch C, Genzel-Boroviczény O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Koletzko B (Vorsitzender), Lentze MJ, Moß A (Gast), Mihatsch WA, Przyrembel H, Schnabel D (Gast), Wabitsch M. Vitamin D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, Deutsche Gesellschaft für Kinder – und Jugendmedizin e.V. (Hrsg.), 2011. www.dgkj.de/uploads/media/1107_Stellungnahme_Vitamin_D_01.pdf.
- [12] Institut of Medicine (IOM). Dietary Reference Intake for Vitamin D and Calcium, National Academies Press, 2011.
- [13] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D, EFSA Journal, 2012, 10 (7): 2813.
- [14] Merck: Fachinformation zu Vigantol Öl 20.000 I.E./ml, 2014.
- [15] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009, 169(6):551-61.
- [16] Ehlers A. Vitamin D- der aktuelle D-A-CH-Referenzwerte aus Sicht der Risikobewertung, ÖGD-Fortbildung, 2013.
- [17] Anmerkung: Korrektur des Druckfehlers durch den Verf., im Originaltext fälschlicherweise „nebst“.
- [18] Zipfel/Rathke, Kommentar zum Lebensmittelrecht, 159. Auflage 2014, Art. 5 HCV Rn. 4.
- [19] Kügel/Hahn/Delewski: Kommentar zur NemV § 1 Rn. 82.