

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Vitamine und Mineralstoffe - Berichtsentwurf der Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs (EVM)

Stellungnahme des BfR vom 13. November 2002

Das Vereinigte Königreich hat am 02. Oktober 2002 anlässlich einer Sitzung des Ständigen Ausschusses für die Lebensmittelkette und die Tiergesundheit, Fachgruppe Allgemeines Lebensmittelrecht mitgeteilt, dass am 29. August 2002 seine nationale Sachverständigengruppe ihren Berichtsentwurf über Vitamine und Mineralstoffe vorgelegt hat. Darin werden Obergrenzen verschiedener Qualität für die sichere Gesamtaufnahme („Safe Upper Levels“) für 34 Vitamine und Mineralstoffe abgeleitet. Das Vereinigte Königreich hat um Stellungnahme zu diesem Berichtsentwurf gebeten, der auch im Internet abrufbar ist unter:

<http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/evmreport>

Mit der Publikation dieses Berichtsentwurfes hat sich ein weiteres Gremien dieser Thematik angenommen. Der Auftrag und die Methodik sind klar formuliert. Die veröffentlichten Berichtsentwürfe sind transparent und gut strukturiert.

Es wird darauf hingewiesen, dass auch das zuständige Expertengremium für Lebensmittelfragen der EG-Kommission (SCF) an der Festsetzung von Obergrenzen für die Gesamtaufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen arbeitet. Die ersten dieser Obergrenzen (UL) wurden bereits definiert und als Opinions des SCF publiziert.¹

Die Aktivitäten verschiedener internationaler Fachgremien verdeutlichen, mit welcher Dringlichkeit die anstehenden Probleme auf diesem Gebiet gelöst werden müssen.

Das BfR (und zuvor das BgVV) beschäftigt sich seit geraumer Zeit ebenfalls mit dieser Thematik, allerdings mit dem Unterschied, dass hier Höchstmengen für den Zusatz eines Vitamins oder Mineralstoffes in Supplementen (Einzelprodukten) abgeleitet werden, was unseres Wissens bisher noch von keinem anderen Gremium versucht wurde².

Zur Vorgehensweise der EVM:

Die Sachverständigengruppe EVM erarbeitet Obergrenzen für die Gesamtaufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen aus allen Quellen, wobei es allerdings in einigen Fällen unklar bleibt, inwieweit die eine oder andere Aufnahmequelle tatsächlich berücksichtigt wurde. Aus der Differenz zwischen der alimentären Vitamin- und Mineralstoffaufnahme und der abgeleiteten Obergrenze schätzt EVM die mögliche zusätzliche sichere Aufnahme über die Gesamtheit des Verzehrs von Supplementen ab und nennt auch hierfür entsprechende Obergrenzen.

Die Vorschläge des BfR beziehen sich dagegen nur auf Höchstmengen für die Verwendung von Mineralstoffen in einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln, also auf einzelne Produkte, weswegen sich die Arbeitsergebnisse der EVM auch nicht mit den Ableitungen des BfR vergleichen lassen.

Abhängig von der Verfügbarkeit aussagefähiger qualitativer und quantitativer Daten zu unerwünschten Wirkungen, die mit verschiedenen Dosierungen von Mikronährstoffen aufgetreten sind, leitet die EVM die Empfehlung von **Safe Upper Levels (SULs)** ab.

Im Falle unzureichender Daten zur Ableitung eines SUL wird als weiterer Begriff ein wesentlich unsicherer **Guidancewert** eingeführt, bei dem nach Auffassung der EVM Experten bei lebenslanger Zufuhr keine gesundheitlich schädlichen Wirkungen zu erwarten sind.

¹ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html

² Regelungs- und Höchstmengenvorschläge zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierung beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln mit Vitaminen und Mineralstoffen (Teil I; Mineralstoffe), http://www.bgvv.de/sixcms_upload/media/70/mineralstoffe.pdf

Bei der Ableitung von Obergrenzen geht die EVM in Abhängigkeit von der jeweiligen Datenlage prinzipiell zwei Wege. Entweder erfolgt sie vom "total intake" ausgehend oder vom "supplemental intake":

Im ersten Fall kann aus den zur Verfügung stehenden Daten eine sichere Obergrenze (SUL) für die Gesamtaufnahme aus allen Quellen abgeleitet werden (SUL-total intake, z.B. 10 mg/Tag für Kupfer). Von dieser Obergrenze wird die alimentäre Aufnahme und die aus anderen bekannten Quellen abgezogen (im Falle von Kupfer 5 mg/Tag). Aus der Differenz zur Obergrenze resultiert (nach Ansicht der EVM) der verfügbare Spielraum für die zusätzliche Zufuhr mit Nahrungsergänzungsmitteln und/oder aus neuen Quellen der Anreicherung (fortification), also im Falle von Kupfer 5 mg/Tag für die zusätzliche Zufuhr über Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel.

Im zweiten Fall ist wegen der Datenlage nur die Ableitung eines SUL für die Aufnahme mit Supplementen (SUL-supplemental intake, z.B. 25 mg/Tag für Zink) möglich und nicht die eines "SUL-total intakes". Hieraus lässt sich nach Ansicht der EVM durch Addition der normalen alimentären Vitamin- und Mineralstoffaufnahme sowie der aus anderen bekannten Quellen eine sichere obere Gesamtaufnahme (SUL-total, im Falle von Zink: 25mg/Tag + max. Aufnahme von 17,2 mg = 42,2 mg) abschätzen und ebenfalls ein Spielraum für die zusätzliche Zufuhr über Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel nennen.

Es ist festzuhalten, dass die EVM im Gegensatz zum BfR keine Höchstmengen für den Zusatz eines Vitamins oder Mineralstoffes in Supplementen (Einzelprodukten) ableitet, aus der o.g. Differenzbildung jedoch den verbleibenden Spielraum für die Gesamtzufuhr über die Supplementierung benennt.

Methodik und Ergebnisse

Die EVM verwendet wie andere Gremien auch für seine Bewertung die einschlägige wissenschaftliche Literatur, die hier bis September 2001 berücksichtigt werden konnte und führt die Risikoabschätzung entweder selber durch oder lässt sie von externen Vertragsnehmern anfertigen.

Bewertet wurden Vitamine und Mineralstoffe, die entweder essentiell sind oder die in Nahrungsergänzungsmitteln vorhanden sind, mit Ausnahme von Germanium, das weder essentiell noch auf dem britischen Markt vorhanden ist, aber als Supplement über andere Quellen bezogen werden kann. Zur Risikobewertung wurden sowohl Daten klinischer Studien als auch tierexperimenteller Studien herangezogen, mit größerer Präferenz der an Menschen erhobenen Daten.

Expositionsdaten beruhen bei den meisten Vitaminen und den Mineralstoffen auf individuellen Verzehrdaten des National Diet and Nutrition Surveys von 1986/87. Bei den Spurenelementen und Vitamin K wurde auf Daten aus der Total Diet Study zurückgegriffen, eine kontinuierliche Studie, in der die durchschnittliche UK Diät analysiert wird. Die potentielle Exposition von Mikronährstoffen aus Supplementen wurde geschätzt aus Informationen des OTC Directory 2001-20002.

Grundsätzlich war die Datenbasis, die zur Bewertung der sicheren Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen in Betracht kommt, sehr lückenhaft. Insbesondere fehlen gut konzipierte vergleichende Studien am Menschen mit ausreichender Anzahl, ausreichender Dauer und mit verschiedenen Dosierungen, um Aussagen zur Langzeitverträglichkeit machen zu können. Außerdem gibt es sehr selten Daten für besonders vulnerable Bevölkerungsgruppen wie z.B. Kinder oder Ältere. Besonders hervorzuheben ist, dass viele der zur Risikobewertung herangezogenen klinischen Studien nicht konzipiert waren, um unerwünschte Effekte nachzuweisen sondern potentiell günstige Auswirkungen – von Vitaminen oder Mineralien - nachzuweisen und nur begrenzt Aussagen über unerwünschte Wirkungen, wenn überhaupt, zulassen. Für die meisten Vitamine und Mineralstoffe sah sich die Expertengruppe nicht in der Lage sichere Obergrenzen abzuleiten, in diesen Fällen wurden stattdessen, wenn möglich, Richtwerte sog. Guidance Levels abgegeben. Diese Richtwerte sollten nicht mit den SULs gleichgesetzt werden, da sie auf einer sehr viel geringeren Datenbasis aufbauen. Bei einigen Stoffen musste auf tierexperimentelle Studien zurückgegriffen werden, und mit empirischen Unsicherheitsfaktoren auf die Anwendung beim Menschen extrapo-

liert werden. Für einige Stoffe gab es selbst dazu zu wenige Daten (Germanium, Vanadium, Natriumchlorid), zwei Mineralstoffe wurden nicht näher bewertet (Schwefel, Fluor).

Nach detaillierter Bewertung der verfügbaren Daten für jeden einzelnen Mikronährstoff und einer darauf basierenden Risikobewertung wurden für 9 der 34 Stoffe „**Safe upper Levels**“ (SULs) definiert (**Vitamin B6, β -Carotin, Vitamin E, Bor, Kupfer, Nickel, Selen, Zink, Silizium**) und für die anderen 22 Stoffe Richtwerte (**Guidance**) angegeben.

Upper Levels anderer Expertenkomitees

Für die tägliche Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen wurden bereits von verschiedenen staatlichen und nichtstaatlichen Kommissionen mit unterschiedlichen Methoden und Herangehensweisen Obergrenzen erarbeitet³. Neben dem Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) haben in jüngster Zeit auch andere Gremien wie das Nordic Council of Ministers (Food) und das US Food and Nutrition Board (FNB) sichere Obergrenzen für die einzelnen Stoffen abgeleitet. Im englischen Sprachraum werden diese Obergrenzen als "Upper Safe Intake Level" oder, wie im SCF gebräuchlich, als "Tolerable Upper Intake Level (UL)" bezeichnet.

Durch die parallele Bewertung und Erarbeitung von Obergrenzen für die sichere Gesamtaufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen in Form von Safe Upper Levels oder Tolerable Upper Intake Levels sowie verschiedenen Höchstwerten wie in diesem Fall den sog. Guidancewerten ergeben sich voraussehbar Konflikte, wenn unterschiedliche ULs abgeleitet werden. Zudem trägt die Vielfalt der Werte, die als Basis für Handlungsoptionen dienen sollen, nicht zur Harmonisierung unterschiedlicher nationaler Entscheidungen bei.

Dazu seien beispielhaft zwei Stoffe mit abweichenden Bewertungsergebnissen genannt:

- **Mangan**: SCF: kein UL ableitbar; EVM: *For guidance puposes, it is reasonable to assume that in the general population, an intake of up to 4mg manganese/day in addition to the diet would be unlikely to produce adverse effects.*

Unter Berücksichtigung der gleichen Daten kommt der SCF zu dem Schluss, dass wegen der geringen Grenzen zwischen oralen Testkonzentrationen mit unerwünschten Effekten beim Menschen und der geschätzten Aufnahme durch die Nahrung aufgrund der Neurotoxizität und der potentiell höheren Empfindlichkeit einiger Bevölkerungsgruppen keine Exposition von Mangan neben der Zufuhr über die normale Ernährung erfolgen sollte, zumal kein Nachweis eines gesundheitlichen Nutzens vorliegt.⁴

- **Magnesium**: FNB: UL:350 mg⁵; SCF: UL:250 mg⁶; EVM: Guidance: 400 mg⁷.

Während im SCF- Gutachten vom 11. Oktober 2001 anhand von 20 klinischen Studien ein LOAEL und ein NOAEL für Magnesium in bezug auf Diarrhöen abgeleitet werden, kommt die EVM zu der Auffassung, dass die Datenbasis zu gering für die Festlegung eines Safe upper Levels sei und greift für die Ableitung ihres Guidancewertes auf die (niedrigste) Magnesium Dosierung von 360 – 470 mg/Tag zurück, bei der in den von ihr berücksichtigten Studien (n=7) milde Diarrhöen aufgetreten waren.

Im Rahmen der notwendigen Harmonisierung hält es das BfR für sinnvoll, wenn von allen EU- Mitgliedsstaaten die UL-Werte des SCF als verbindlich erachtet würden.

³ EXPERT GROUP ON VITAMINS AND MINERALS PAPER FOR DISCUSSION 7 May 1999: VITAMINS AND MINERALS – PREVIOUS METHODS OF ASSESSMENT EVM/99/13/P ; http://archive.food.gov.uk/dept_health/pdf/evmpdf/evm13fin.pdf

⁴ SCF/CS/NUT/UPPLEV/21 FINAL, 28.Nov 2000, Opinion of the Scientific Committee on Food on Tolerable Upper Intake Level of Manganese

⁵ bezogen auf Nahrungsergänzungsmittel

⁶ bezogen auf Nahrungsergänzungsmittel

⁷ p.297: For Guidance purposes only, 400mg/day supplemental magnesium would not be expected to result in any significant adverse effects.

Erwähnt werden sollte, dass auch für eine Reihe von Spurenelementen Bewertungen vorgenommen wurden, für die bisher keine physiologische Funktion beim Menschen nachgewiesen werden konnte und die in Übereinstimmung mit dem Anhang I der europäischen Richtlinie 2202/46/EG vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel u. E. nicht in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden sollten wie:

Bor, Silizium, Zinn, Germanium, Vanadium, hinzu kommt, dass für Germanium und Vanadium die Datenbasis als zu lückenhaft für die Ableitung eines Safe Upper Levels oder Guidancewertes bewertet wurde.

Guidancewerte bei inadäquater Datenbasis

In Ermangelung ausreichender toxikologischer Daten wird bei der Risikobewertung durch die EVM häufig auf therapeutische Studien zurückgegriffen mit begrenzter Anzahl von Patienten mit spezifischen Erkrankungen, die über einen begrenzten Zeitraum entsprechende therapeutischen Dosierungen eingenommen haben, die weit über den in Nahrungsergänzungsmitteln enthaltenen Mengen liegen. Die Extrapolation der so ermittelten „sicheren“ Höchstwerte, bis zu denen keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden, auf eine gesunde Bevölkerung und eine lebenslange Zufuhr erscheint uns in einigen Fällen fraglich.

Dazu seien beispielhaft einige Stoffe erwähnt:

Vitamin K: Guidancewert: 1 mg, Thiamin: Guidancewert: 103 mg, Riboflavin: Guidancewert: 100 mg, Vitamin B₁₂: Guidancewert: 1 mg.

Insbesondere der letztgenannte Wert erscheint uns aus mehreren Gründen kritikwürdig. Da zum einen der Wert z.T. abgeleitet wurde aus einer therapeutischen Studie an Patienten mit perniziöser Anämie, bei denen die Resorption von Vitamin B₁₂ aufgrund des fehlenden Intrinsic Faktors stark eingeschränkt ist, zum anderen bei Gesunden mit steigender Zufuhr die Resorptionsrate abnimmt, ist u. E. die Heranziehung der therapeutischen Dosierung von 1 mg nicht als Guidancewert für Supplemente geeignet.

Nach Auffassung des BfR ist in Fällen, in denen unzureichende Daten und Wissenslücken bestehen, das Vorsorgeprinzip anzuwenden. Dabei sollten sich Empfehlungen zur Festlegung von Höchstmengen am ernährungsphysiologischen Bedarf ausrichten, zumal für gesunde Personen keine Belege für einen (zusätzlichen) Nutzen höherer Tagesverzehrsmengen vorliegen. Keinesfalls sollten jedoch therapeutische Dosen verabreicht werden, da diese den Arzneimitteln vorbehalten sind. Das Sicherheitsniveau für Nahrungsergänzungsmittel muss unseres Erachtens höher liegen. Nach der hier vertretenen Auffassung, widerspricht es zudem der Verkehrsbezeichnung eines Nahrungsergänzungsmittels, wenn das Produkt Nährstoffe in weitaus größeren Mengen enthält als solche, die üblicherweise mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden⁸.

Die Problematik der zunehmenden Praxis der Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitaminen und Mineralstoffen wird in dem Sachverständigenentwurf der EVM nicht berücksichtigt. Fragen, ob eine Anreicherung generell sinnvoll ist und bis zu welcher Höhe dies jeweils tolerabel ist, um Überdosierungen oder unerwünschte Interaktionen zu vermeiden, bleiben unberührt.

Da die Risikobewertungen im Hause insbesondere für die Zusätze von Vitaminen noch nicht abgeschlossen sind, sieht das BfR zum jetzigen Zeitpunkt von einer detaillierteren Stellungnahme ab.

⁸ Großklaus R, BgVV, Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln aus der Sicht des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes, Ernährungs-Umschau 2000; 47:132-141

