

**FOCUS: Ergebnisse der Folsäureforschung und deren (unzureichende!) Umsetzung
in die Praxis****Pietrzik K., Holzgreve W.**

Mit der Entdeckung der Folsäure in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts hatte man endlich ein Mittel gefunden, um der seinerzeit – insbesondere in Entwicklungsländern weit verbreiteten – Schwangerschaftsanämie vorzubeugen. Bald darauf erkannte man den biochemischen Wirkungsmechanismus, der im Wesentlichen darauf beruhte, dass verschiedene Folatformen an unterschiedlichen Ein-Kohlenstofftransporten beteiligt sind. Dadurch werden auch die Nukleinsäuren gebildet, die für die Zellteilung (Anaemie!) erforderlich sind. Damit sind die Folate essentiell für Wachstum und Entwicklung. Inzwischen weiß man, dass einer optimalen Folatversorgung ein breites Präventionspotential zukommt (Pietrzik et al. 2008).

Auch wenn bis heute die biochemischen Causalzusammenhänge im Einzelnen nicht voll verstanden werden, legen die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien nahe, dass Krebserkrankungen sowie bestimmte Herz-Kreislaufkrankungen und frühkindliche Entwicklungsstörungen (Frühgeburten, vermindertes Geburtsgewicht und angeborene Fehlbildungen) bei unzureichender Folatversorgung gehäuft auftreten. Als Fehlbildungen stehen die Neuralrohrdefekte (NRD) weltweit immer mehr im Focus des öffentlichen Interesses (WHO 2015). Seit Anfang der 1990er Jahre wurden und werden in vielen Ländern der Welt Strategien entwickelt, um die Folatversorgung zu verbessern und letztendlich das Auftreten von Neuralrohrdefekten zu verhindern. So besteht z.B. weltweit Übereinstimmung darin, dass Frauen im gebärfähigen Alter (die eine Schwangerschaft planen bzw. diese nicht ausschließen können) spätestens vier Wochen vor Beginn der Schwangerschaft regelmäßig Folsäure (400-800 µg/Tag) supplementieren sollten, um eine häufig unzureichende Versorgung durch die Nahrung zu kompensieren (MRC 1991, EFSA 2014, WHO 2015).

Da der Neuralrohrschluss bereits zwischen dem 21. und 28. Tag der Schwangerschaft erfolgt, muss also deutlich vor Beginn der Schwangerschaft mit einer Supplementierung begonnen werden, um ausreichend hohe Blutspiegelkonzentrationen aufzubauen, die einen ordnungsgemäßen Neuralrohrschluss unterstützen. Aus Sicherheitsgründen sollte die Supplementierung bis zum Ende des 1. Trimesters erfolgen.

Obwohl weltweiter Konsens besteht, dass diese Maßnahme bei termingerechter Durchführung das höchste Maß an Sicherheit bietet, wird diese Empfehlung nur von einer Minderheit befolgt und zeitgerecht umgesetzt (Obeid et al. 2015).

Dementsprechend ist die damit verbundene Risikoreduktion nur sehr gering oder sogar zu vernachlässigen wie neuere Studien gezeigt haben (Bibbins-Domingo et al. 2017, Viswanathan et al. 2017). Das liegt unter anderem daran, dass ca. 50% der Schwangerschaften ungeplant erfolgen und häufig erst mit der Supplementierung begonnen wird, wenn die Schwangerschaft erkannt wird. Bei bereits bestehender Schwangerschaft kommt die Supplementierung jedoch zu spät, und die Zeit reicht nicht aus, um ausreichend präventive Blutspiegelkonzentrationen an Folat aufzubauen. Trotz dieser unerfreulichen Datenlage haben internationale Expertenteams dennoch die skizzierte Supplementierung erneut als Methode der Wahl empfohlen, wobei die termingerechte Einnahme eine wesentliche Voraussetzung für das Gelingen dieser Präventionsstrategie ist (Mills 2017).

Eine weitere Strategie beruht auf der Aufklärung der Bevölkerung, folatreiche Lebensmittel zu bevorzugen (Krawinkel et al. 2014). Als besonders folatreich gelten verschiedene Obst- (Orangen) und Gemüsesorten (Broccoli), jedoch haben sich die Verzehrsgewohnheiten trotz seit längerem bestehender Aufklärungskampagnen, über die Jahre kaum geändert. Die durchschnittliche Folatzufuhr mit der Nahrung bei deutschen Frauen im gebärfähigen Alter liegt bei ca. 180 µg/Tag (Mensink et al. 2016). Die Empfehlungen der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Ernährung (DACH) liegen derzeit bei 300 µg/Tag und werden während der Schwangerschaft mit 450 µg/Tag angegeben (DGE 2015). Dementsprechend dürfte der Großteil der Frauen mit unzureichenden Folatspiegeln eine Schwangerschaft beginnen sofern nicht durch gezielte Ernährung bzw. entsprechende Supplementierung vorgebeugt wird (Mensink et al. 2016). Zur Prävention von Neuralrohrdefekten gilt darüber hinaus die Empfehlung der WHO (s.o.) zur gezielten Supplementierung (400-800µg/Tag). Die Umsetzung dieser Empfehlung wird auch von den Fachgesellschaften (Gynäkologie, Frauenheilkunde, Pädiatrie, DACH etc.) gefordert. Dennoch zeigt eine aktuelle Auswertung, dass lediglich eine Minderheit der betreffenden Frauen (2%!) durch eigenverantwortliche Prävention eine empfehlungskonforme Versorgung (Folat in Erythrozyten >906 nmol/L) aufweist (Mensink et al. 2016).

Angesichts der Evidenz-basierten Wirkung von Folat in der Prävention von Neuralrohrdefekten und der Schwierigkeiten nachhaltig das Verbraucher-Verhalten zu ändern, haben inzwischen die politisch Verantwortlichen von mehr als 70 Ländern eine obligatorische Folsäureanreicherung von ausgewählten Grundnahrungsmitteln eingeführt (Arth et al. 2016). Nach landestypischen Gegebenheiten können Grundnahrungsmittel wie z.B. Mehl (Brot) oder Reis mit sehr geringen Mengen Folsäure versetzt werden, um bei regelmäßigem Verzehr eine ziemlich gleichbleibende Zufuhr zu gewährleisten. Nur so lassen sich unerwünschte Über- oder Unterversorgungszustände

ausschließen. In den meisten Ländern, die diese Anreicherung obligatorisch umgesetzt haben, werden dadurch etwa 150-200 µg Folsäure pro Kopf und Tag aufgenommen. Die Anreicherung mit Folsäure hat zur Folge, dass dadurch ca. 50% der Neuralrohrdefekte verhütet werden können (Obeid et al. 2016, Bibbins-Domingo et al. 2017). Trotz obligatorischer Folsäureanreicherung, wird Frauen, die schwanger werden können, empfohlen zusätzlich 400-800 µg Folsäure bzw. gleiche Mengen reduzierter (natürlicher) Folate wie 5-Methyltetrahydrofolat zu supplementieren, um einen optimalen Schutz für das ungeborene Kind zu erreichen (Mills 2017). Das schließt nicht aus, daß dennoch derartige Fehlbildungen auftreten, da in Einzelfällen auch noch andere Ursachen für das Auftreten von Neuralrohrdefekten verantwortlich sein können. Werden beide Maßnahmen (obligator. Anreicherung und individuelle Supplementierung) auf Bevölkerungsebene umgesetzt, bietet dieses Vorgehen nach gegenwärtigem Kenntnisstand die maximal mögliche Risikoreduktion.

In diesem Zusammenhang wurde vorgeschlagen, oralen Kontrazeptiva Folsäure bzw. Folat in entsprechender Dosierung zuzusetzen (Pietrzik et al. 2007, 2008), um gezielt Frauen vor Eintreten einer Schwangerschaft ausreichend mit Folat zu versorgen und um damit die Körperspeicher auf ein höheres Fließgleichgewicht einzustellen.

Dabei stellte sich zunächst die Frage, welche Blutspiegelkonzentrationen an Folat erforderlich sind, um das Risiko für Neuralrohrdefekte weitestgehend zu minimieren. Eine entsprechende Studie wurde bereits vor mehr als 20 Jahren in Nordirland durchgeführt (Daly et al. 1995), dabei konnte gezeigt werden, dass das geringste Risiko für NRD vorliegt, wenn die Blutspiegelkonzentrationen in den Erythrozyten über 906 nmol/L liegen. Dieses Ergebnis wurde von Crider et al (2014) bestätigt. Nach entsprechender Evaluierung wird dieser Wert seit 2015 auch von der WHO zur Prävention von Neuralrohrdefekten empfohlen (strong recommendation, low quality evidence WHO 2015).

Um herauszufinden wieviel Zeit und welche Dosis dazu erforderlich ist, führten Lamers et al. (2006) eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 144 Frauen im gebärfähigen Alter (19-30 Jahre) durch. Die Teilnehmerinnen erhielten verschiedene Folatformen (400 µg Folsäure bzw. equimolare Mengen der reduzierten (natürlichen) Folatform L-Methyltetrahydrofolat-Ca (=Levomefolate). Im Verlauf der Studie stiegen die Erythrozytenfolatspiegel von anfangs 668 nmol/L (Folsäuregruppe) bzw. 603 nmol/L (L-5-MTHF-Gruppe) bis zum Ende der Studie nach 24 Wochen auf 1286 nmol/L bzw 1432 nmol/L. Ein als sicher geltender Erythrozytenfolatspiegel von >906 nmol/L wurde in beiden Gruppen erst nach 8-12-wöchiger Supplementierung erreicht. Trotz 24-wöchiger Supplementierung wurde jedoch innerhalb dieser Zeit kein Fließgleichgewicht erzielt (Lamers et al. 2006).

Auf der Basis dieser Befunde berechneten Pietrzik et al. (2007) die Invasions- und Steady State (höheres Plateau)-Kinetik sowie die Evasionskinetik als wissenschaftliche Basis für die Sinnhaftigkeit einer Kombination von Folat mit oralen Kontrazeptiva (OC). Pietrzik et al. (2007) berechneten die biologische Halbwertszeit ($t/2$) von Folat in Erythrozyten mit 8 Wochen. Da für die Erreichung eines neuen Fließgleichgewichts generell 5 Halbwertszeiträume erforderlich sind, ist davon auszugehen, dass die Erzielung eines stabilen Folatplateaus erst nach 40 Wochen mit täglichen Supplementierung erreicht wird. Ergänzend stellten Pietrzik et al. (2007) die Hypothese auf, dass die Evasion von Folat (nach Absetzen der Folat-OC-Kombination) ähnlich aber umgekehrt proportional zur Invasion verläuft, bevor wieder das Ausgangsniveau erreicht wird.

Dieses pharmakokinetische Modell wurde im Rahmen der Zulassung eines entsprechend kombinierten Arzneimittels (OC + Folat) durch eine vergleichbare Langzeitstudie bestätigt (Diefenbach 2013). Die Autoren verwendeten das gleiche Studiendesign wie es bereits von Lamers et al. (2006) eingesetzt wurde, indem sie die Supplementierung mit 400 µg Folsäure bzw. equimolare Mengen an L-5-MTHF-Ca (Levomefolate) – beide in Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum – ebenfalls über 24 Wochen durchführten. Ergänzend zur Studie von Lamers et al. (2006) wurde nach der Supplementierungsphase von 24 Wochen zusätzlich die Evasionsphase über einen Zeitraum von 20 Wochen untersucht, wobei das OC ohne Folatzusatz verabreicht wurde. Während der 24-wöchigen Folatsupplementierungsphase stiegen die Erythrozytenfolatspiegel (ähnlich wie zuvor bei Lamers) kontinuierlich an, ohne ein Speichergleichgewicht (Plateau) zu erreichen (40 Wochen erforderlich s. zuvor). Während der 20-wöchigen Evasionsphase (ohne Folatzufuhr) fielen die Erythrozytenfolatspiegel kontinuierlich ab und erreichten nach 20 Wochen nahezu wieder das Ausgangsniveau zu Beginn der Studie. Auch hier dauerte es während der Supplementierungsphase 8 bzw. 10 Wochen mit L-5-MTHF-Ca bzw. Folsäure bevor der als sicher geltende Grenzwert von 906 nmol/L erreicht wurde. Während der Eliminationsphase dauerte es ebenfalls 8-12 Wochen bevor der Grenzwert von 906 nmol/L wieder erreicht bzw. unterschritten wurde.

Da in Ländern wie Deutschland etwa 50% der Frauen innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der „Pille“ schwanger werden, garantiert dieses Konzept, dass nach Absetzen des folathaltigen Kontrazeptivums, präventive Folatspiegel (>906 nmol/L) längerfristig aufrecht erhalten werden und damit das Fehlbildungsrisiko für NRD verringert werden kann.

Um schließlich zu zeigen, dass Folat nicht mit den Hormonen des Kontrazeptivums interagiert, wurde eine multizentrische doppelt-blinde, placebokontrollierte Interventionsstudie in den USA durchgeführt (Bart et al. 2012). Während der 24-

wöchigen Studiendauer wurden vergleichbare, klinisch signifikante Verbesserungen des Folatstatus in beiden Gruppen (OC + Levomefolate vs. OC ohne Folat) erzielt. Dadurch konnte eine Beeinflussung der Folatspiegel durch die gleichzeitige Verabreichung von Hormonen ausgeschlossen werden. Sowohl die Studie von Diefenbach et al. (2013) als auch die Untersuchung von Bart et al. (2012) waren Voraussetzungen für die Zulassung eines entsprechend kombinierten Kontrazeptivums durch die Food and Drug Administration (FDA) der USA. Seit einigen Jahren sind bereits in mehreren Ländern derartige Kombinationspräparate im Handel. Dazu werden sogenannte postmarketing-Studien durchgeführt. Ergebnisse wurden bisher jedoch nicht publiziert.

Die Bedeutung einer Folatsupplementierung vor und während der Schwangerschaft wurde kürzlich durch Arbeiten von Liu et al. (2016) bestätigt, die das Auftreten von angeborenen Herzfehlern näher untersuchten. In einer Kohortenstudie aus 14 verschiedenen Regionen Kanadas wurden die Daten von 5.901.701 Lebend- bzw. auch Totgeburten erfasst, die zwischen 1990 und 2011 geboren wurden. Dabei wurden insgesamt 72.591 angeborene Fehlbildungen des Herzens zum Zeitpunkt der Geburt bzw. in der frühen Kindheit diagnostiziert. Während des Untersuchungszeitraums hat Kanada die obligatorische Anreicherung von Grundnahrungsmitteln (Mehl) mit Folsäure eingeführt (1998). Vergleicht man die Häufigkeit der angeborenen Fehlbildungen vor der Anreicherung mit der Häufigkeit nach der Anreicherung, ergibt sich eine Risikoreduktion für angeborene Fehlbildungen des Herzens von 11% allein durch die Anreicherung von Grundnahrungsmitteln. Eine deutlich höhere Risikoreduktion von angeborenen Herzfehlern wurde bereits vor 25 Jahren von Czeizel et al. (1992) in Ungarn beschrieben. In dieser ungarischen randomisierten Interventionsstudie nahmen Frauen vor und während der Schwangerschaft ein Multivitaminpräparat mit 800 µg Folsäure ein. Die Frauen in der „Placebogruppe“ erhielten ein Präparat, das lediglich Spurenelemente enthielt. Obwohl in der eigentlichen Versuchsgruppe ein Multivitaminpräparat verabreicht wurde, ist davon auszugehen, dass die beobachtete Risikoreduktion (nicht nur von NRDs sondern auch von angeborenen Herzfehlern und weiteren angeborenen Fehlbildungen) der Folsäure zuzuordnen ist, was auch später durch weitere Studien bestätigt werden konnte.

Wie bereits zuvor erwähnt haben inzwischen weltweit mehr als 70 Länder eine obligatorische Folsäure-Anreicherung von Grundnahrungsmitteln eingeführt. Eine aktuelle Auswertung von 58 dieser Länder zeigt, dass durch die Folsäureanreicherung allein im Jahr 2015 bei 35.000 Kindern (von etwa 268.700 NRD-Fällen weltweit) ein NRD verhindert werden konnte (Arth et al. 2016). Diese 35.000 verhinderten Fälle von NRD repräsentieren jedoch nur 13,2% aller NRD-Fälle, die verhütet werden könnten, wenn eine derartige obligatorische Anreicherung in nahezu allen der ca. 200 Länder weltweit

eingeführt würde (Arth et al. 2016). Die Autoren berechneten anhand der vorliegenden US-Daten, dass durch die dortige Anreicherung die jährliche NRD-Rate um 1326 Fälle vermindert wurde. Bezogen auf den bisherigen Zeitraum der Anreicherung (Beginn 1998) konnte in den vergangenen 18 Jahren allein in den USA 23.868 Fälle von NRD verhütet werden.

Aus Deutschland sind nur Sachsen-Anhalt (flächendeckend) und das Fehlbildungsregister Mainz in Rheinland-Pfalz im Rahmen von EUROCAT (European Surveillance of Congenital Abnormalities) an der Erfassung von Neuralrohrdefekten beteiligt. Damit fließen lediglich 3% der Gesamtgeburtenszahl in den Datenpool von EUROCAT ein. Berechnet man die registrierten Fälle auf die Gesamtgeburtenszahl hoch, ergibt sich für den Untersuchungszeitraum von 2000-2010 ein mittleres Vorkommen von 770 Fällen/Jahr in Deutschland. Bei durchschnittlich 700.000 Geburten/Jahr entspräche dies 11 Fällen unter 10.000 Geburten. Aufgrund medizinischer Indikation ist ein Schwangerschaftsabbruch erlaubt, der von 65% der Betroffenen in Anspruch genommen wird, sodaß im Mittel pro Jahr 257 Lebendgeburten mit Neuralrohrdefekten gezählt werden (Obeid et al. 2015).

Kinder, die mit NRD geboren werden, sind zum großen Teil schwerstbehindert, das hat nicht nur komplizierte operative Eingriffe zur Folge, sondern ist auch mit einer Vielzahl unterschiedlichster Gesundheitsprobleme verbunden. Dies hat gleichzeitig enorme Kosten zur Folge, die sich in den USA auf 603 Millionen US-Dollar/Jahr belaufen.

Eine vergleichbare Berechnung wurde von Obeid et al. (2015) für Deutschland vorgenommen. Danach belaufen sich allein die jährlich zusätzlich entstehenden lebenslangen medizinischen Behandlungskosten bei NRD im Vergleich mit Gesunden auf mindestens 33 Millionen €. Darin sind die gesellschaftlichen Kosten (Bruttosozialprodukt etc.) noch nicht eingerechnet. Bei Einbeziehung aller Kosten müsste der Betrag vervielfacht werden.

Zu den Ländern, die inzwischen die obligatorische Folsäureanreicherung eingeführt haben, gehören z.B. die USA und Canada sowie die meisten südamerikanischen Staaten, die bereits vor Jahren diese Maßnahmen etabliert haben, ebenso wie Australien und verschiedene asiatische und afrikanische Länder. Jedoch haben sich die politisch Verantwortlichen in den europäischen Ländern bisher geweigert, diese aus medizinischer Sicht einzigartige Möglichkeit auch bei uns einzuführen. Nach EUROCAT-Erhebungen ist das Vorkommen von NRD Spina bifida, die durch Folsäure verhütbar wären, in Europa als endemisch zu bezeichnen (Obeid et al. 2016). Zwischen den Jahren 2000 und 2011 erfasste EUROCAT ca. 9 Millionen Geburten, davon waren 7476 von einem Neuralrohrdefekt betroffen (Spina bifida bzw. Anencephalus), das entspricht 8,16 Fällen unter 10.000 Geburten. Aufgrund ethnischer Unterschiede in den einzelnen

Regionen variiert die Häufigkeit von Land zu Land (z.B. 13,84 in Dänemark, 12,0 in England, 11,38 in den Niederlanden und 10,62 in Frankreich (Khooshnood et al. 2015, Obeid et al.2016).

Neben der besonderen Bedeutung einer optimalen Folatversorgung in der Schwangerschaft kommt diesem Vitamin ebenfalls ein hohes Präventionspotential in der Allgemeinbevölkerung zu. Dies konnte eindrucksvoll gezeigt werden nachdem in den USA und Kanada die obligatorische Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure eingeführt wurde (1998). Vergleicht man die Schlaganfallhäufigkeit in den Jahren vor der Anreicherung mit den Daten nach der Anreicherung, so zeigt sich eine höchst signifikante Risikoreduktion ($p < 0,0005$), die bei ca -10 % liegt (Yang et al. 2006). Obwohl das Studiendesign keine gesicherten Rückschlüsse auf Causalität zulässt, ist aufgrund vergleichbarer Beobachtungen in anderen Ländern (mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung) davon auszugehen, dass allein der erhöhten Folsäurezufuhr diese Wirkung zuzuordnen ist.

Dies konnte auch in einer aktuellen Interventionsstudie (randomisiert, doppelt blind) mit 20.702 erwachsenen Hochdruck-Patienten (ohne Herzerkrankungen) beobachtet werden (Liu et al. 2026). Eine Gruppe erhielt einen ACE-Hemmer und zusätzlich Folsäure (800 µg/Tag), eine Vergleichsgruppe erhielt das gleiche Medikament ohne gleichzeitige Folsäuregabe. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 4,5 Jahre. Versuchspersonen in der Folsäure-Gruppe mit erhöhtem Cholesterin (>200 mg/dl) hatten ein um 31% verringertes Schlaganfallrisiko. Bei den Versuchspersonen mit niedrigen Cholesterinspiegeln (<200 mg/dl) war trotz Folsäuregabe keine signifikante Risikoreduktion messbar (jeweils im Vergleich zur Versuchsgruppe ohne gleichzeitige Folsäuregabe). Wie die Folsäure dabei das durch hohe Cholesterinspiegel verursachte Risiko modifiziert ist zunächst unklar und bedarf weiterer Forschungen. Da ein Großteil der Bevölkerung erhöhte Cholesterinspiegel aufweist und damit einem erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt ist, spricht die gleichzeitige Gabe von Folsäure für eine deutliche Risikoreduktion.

Auch wenn die Gesundheitsbehörden der einzelnen europäischen Länder die individuelle Folsäuresupplementierung (zur Prävention von NRD) auf freiwilliger Basis empfehlen, hat sich inzwischen gezeigt, dass diese Maßnahme nicht zu einer messbaren Senkung des Risikos für NRDs führt (Gründe s. zuvor) (Hopkins et al. 2015). Aufgrund des Versäumnisses der europäischen Regierungen die obligatorische Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure einzuführen (Oakeley 2002, 2007), hat die Teratology Society 2015 eine „Resolution zur Folsäure-Anreicherung“ verabschiedet, wobei allen Regierungen empfohlen wird, diese Folsäureanreicherung verpflichtend einzuführen, um damit nahezu allen Erwachsenen mindestens 150 µg Folsäure pro Tag zusätzlich zuzuführen. Die Teratology Society empfiehlt ferner, dass ein globaler

Strategieplan zur Verhütung der mit Folsäure verhütbaren NRD-Fälle erarbeitet wird und dieser bis spätestens zum Jahr 2024 weltweit umgesetzt wird. Die Mitgliedsländer der internationalen Teratology Society sind aufgerufen, für die Umsetzung dieser Maßnahmen in ihren Heimatländern zu kämpfen.

Alle bisherigen Versuche die Folatversorgung der Bevölkerung in Europa zu verbessern sind jedoch gescheitert. Dies hat mehrere Gründe:

- Die Empfehlung der verschiedenen Fachgesellschaften für Ernährung (in den einzelnen Ländern) mehr Obst und Gemüse zu verzehren, werden nur unzureichend umgesetzt.
- Die Empfehlung mit der individuellen Supplementierung spätestens 4 Wochen vor der Schwangerschaft zu beginnen, ist nur mit strenger Disziplin erfolgreich. Die Praxis zeigt jedoch, dass auf Bevölkerungsebene kein nennenswerter Effekt messbar ist (50% der Schwangerschaften sind ungeplant und weitere Gründe s. zuvor).
- Aktivitäten verschiedener Fachgesellschaften (Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (AK Fol), Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung (GVF) etc. scheiterten an formalen bzw. negativen marktwirtschaftlichen Auswirkungen. So wurde z.B. beantragt, auf dem Beipackzettel der oralen Contraceptiva einen Hinweis auf die Bedeutung der Folsäure und die rechtzeitige Prävention bei geplantem Absetzen der Pille zu geben. Dies ist aus rechtlichen Gründen in Europa nicht zulässig, ebenso ist es nicht erlaubt, auf der Packung oder durch einen separaten Beipackzettel auf das Folatproblem hinzuweisen. Parallel dazu wurden z.B. von Seiten des AK Folsäure Aktivitäten dahingehend entwickelt, große Lebensmittelkonzerne davon zu überzeugen, dass die industriell freiwillige Anreicherung von Grundnahrungsmitteln (z.B. Mehl) ein erster Schritt sein könnte, die Problematik der breiten Bevölkerung zugänglich zu machen. Dazu wurde von Seiten des Arbeitskreises Folsäure ein Gütesiegel erarbeitet, das den Herstellern eines mit Folsäure angereicherten Grundnahrungsmittels erlaubte, dies auf der Verpackung zu verwenden, um einen breiteren Verbraucherkreis anzusprechen. Nach erfolgreicher Einführung und stetigem Markterfolg wurde ein derartiges Produkt von einer mehr ökologisch orientierten Testzeitschrift bewertet, wobei der Folsäureanteil zu einer Abwertung des Produkts führte (da das zugesetzte Vitamin synthetischen Ursprungs war). Der weitere Vertrieb wurde daraufhin eingestellt.

Einzig der Vertrieb von Jodsalz mit Zusatz von Folsäure hat Bestand. Da dieses Salz jedoch geringfügig teurer ist als Jodsalz, hat die sinnhafte Kombination bisher nicht die gewünschte Akzeptanz gefunden. Da derartige Anreicherungsmaßnahmen zudem nur freiwillige Initiativen von einzelnen Anbietern sind, ist ein meßbarer Erfolg auf Bevölkerungsebene wohl kaum meßbar.

- Auch der Versuch, orale Kontrazeptiva mit Folat zu kombinieren und in Europa zuzulassen scheiterte. Ein Grund für die ablehnende Haltung der europäischen Zulassungsbehörden liegt darin, dass bei der Entwicklung von Kombinationsarzneimitteln grundsätzlich nur solche Wirkstoffe kombiniert werden sollen, die sich in ihrer Wirkung ergänzen und damit einen besseren Therapieerfolg erwarten lassen. Dies ist bei der Kombination von Oestrogenen bzw. Gestagenen mit Folat nicht der Fall. Es sollte versucht werden, über eine Ausnahmegenehmigung für eine derart sinnvolle Kombination dennoch eine Zulassung zu erreichen, zumal die Compliance bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (mit Folat) viel größer sein dürfte als bei der täglichen Supplementierung von Folsäure in Form eines Monopräparates.
- Eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure, wie dies inzwischen in mehr als 70 Ländern praktiziert wird, konnte bisher in keinem Land Europas realisiert werden. Dabei stehen Befürchtungen im Vordergrund, dass durch eine überhöhte Folsäurezufuhr unerwünschte Nebenwirkungen auftreten könnten. Vor diesem Hintergrund kommt z.B. in Deutschland dem Artikel 2 des Grundgesetzes eine besondere Bedeutung zu.

Artikel 2 GG lautet:

„(1) Jeder hat das Recht auf die freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt und nicht gegen die verfassungsmäßige Ordnung oder das Sittengesetz verstößt.

(2) Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit. Die Freiheit der Person ist unverletzlich. In diese Rechte darf nur auf Grund eines Gesetzes eingegriffen werden.“

Die Überlegung, dass die körperliche Unversehrtheit (Art. 2, Satz 2) nicht gewährleistet sei, beruht auf der historischen Tatsache, dass hohe Dosen an Folsäure in Einzelfällen die haematologische Symptomatik eines Vitamin B₁₂-Mangels (Megaloblastische Anaemie) maskieren können. Entsprechende Fallbeschreibungen liegen jedoch mehr als 50 Jahre zurück. Denn zu dieser Zeit hatte man noch keine wissenschaftlich fundierten Vorstellungen zum Folsäurebedarf, und Multivitaminpräparate enthielten seinerzeit zwischen 5 und 50 mg Folsäure. Bei derartigen Dosierungen kam es zum Abklingen der megaloblastischen Anaemie, die durch Vitamin B₁₂ verursacht war. Damit war das Leitsymptom eines Vitamin B₁₂-Mangels der Diagnostik entzogen, jedoch bestand der B₁₂-Mangel fort. Dieser führt unbehandelt schließlich zu schwerwiegenden Störungen am Nervensystem (funikuläre Myelose), die schließlich irreversibel sind. Nachdem man die Problematik erkannt hatte und den Folsäurebedarf im Mikrogramm-Bereich einordnen konnte, wurde in Folge auch bei Multivitaminpräparaten eine Dosierung gewählt, die in der Regel unter 1 mg/Tag lag. Seither sind derartige Fälle (Maskierung der haematologischen Symptomatik eines Vitamin B₁₂-Mangels durch Folsäure) nicht mehr beobachtet worden. Aufgrund dieser (historischen) Vorkommnisse wurde bei den

Ernährungsempfehlungen der Länder ein oberer Grenzwert festgelegt, der bei täglicher und lebenslanger Zufuhr als sicher gilt. Dieser sogenannte tolerable upper intake level (UL) wurde von Seiten des amerikanischen Food and Nutrition Board (Institute of Medicine 1998) unter Einbeziehung von Sicherheitszuschlägen auf 1 mg festgesetzt. Da seit mehr als 50 Jahren kein derartiger Fall mehr beschrieben wurde und die Dosierung, die bei der Anreicherung zur Diskussion steht (150 µg/Tag) im unteren Bedarfsbereich angesetzt ist, dürfte dies wohl mit der Garantie auf körperliche Unversehrtheit im Einklang stehen.

Die Befürchtungen, dass ein derartiger Folsäurezusatz bestimmte Krebserkrankungen fördern könnte ist widerlegt, **so zeigen die entsprechenden Erhebungen aus den USA, dass nach der Anreicherung** die Krebsprävalenz zurückgegangen ist. Daraus folgert auch das Robert Koch Institut (RKI) in Berlin, dass eine gute Folsäureversorgung präventiv gegen Krebs wirkt (Mensink et al. 2016). Auch die Berichte, dass Folsäure im nutritiven Dosisbereich das Risiko für Asthma, Autismus etc. erhöhen könnte, sind inkonsistent und entbehren der wissenschaftlichen Grundlage (kritische Bewertung der dazu vorliegenden Literatur s. Viswanathan et al. 2017).

Neben dem Recht auf körperliche Unversehrtheit garantiert Art 2 des Grundgesetzes auch das Recht auf individuelle Entfaltungsmöglichkeit (Satz 1). Hier kommt gelegentlich der Einwand, dass bei einer obligatorischen Anreicherung das Recht auf individuelle Entfaltungsmöglichkeit nicht mehr gewährleistet sei. Andere Länder haben ähnliche Verfassungen, die das Wohlergehen des Einzelnen garantieren, aber dennoch Wege gefunden, dies trotz obligatorischer Anreicherung zu gewährleisten. So kann z.B. neben angereichertem Mehl auch eine nicht angereicherte Sorte vertrieben werden, die bei Bedarf individuell verwendet werden kann, so dass letztlich der Verbraucher die Wahl hat, sich für oder gegen diese Präventionsstrategien zu entscheiden.

Bedeutend schwerwiegender ist jedoch die Tatsache, dass Art. 2 GG auch für das ungeborene Leben gilt. Nicht nur allein die Tatsache, dass 80% der betroffenen Frauen zur Zeit einem - in diesem Fall erlaubten - Schwangerschaftsabbruch zustimmen sondern auch die Tatsache, dass die Mehrzahl der angeborenen Fehlbildungen nicht verhütet wird (durch obligatorische Folsäureanreicherung), muss als nicht vereinbar mit dem Grundgesetzes angesehen werden. Diese Realität ist in der Öffentlichkeit nicht Gegenstand der Diskussion, wodurch das eigentliche Problem verharmlost wird.

Zur Verharmlosung der Problematik tragen nicht zuletzt auch die Medien bei. So schreibt die Zeit im Januar 2017 „dass nur etwa 5-10% aller Frauen schon Folsäure zu sich genommen haben, bevor sie schwanger wurden. Trotzdem liegt die geschätzte Häufigkeit von Neuralrohrdefekten bei nur 1 – 2 Fällen pro 10.000 Geburten. Das Risiko ist also überschaubar“ (Hamm M 2017).

Immerhin liegen die Zahlen in Deutschland bei ca. 700 – bis 1400 Fällen/Jahr, die sich aber jährlich wiederholen, sofern auch weiterhin eine obligatorische Anreicherung unterbleibt. Die Argumentation ignoriert nicht nur die Erfahrung anderer Länder und die wissenschaftlichen Fakten sondern insbesondere das Grundrecht auf "Schutz des ungeborenen Lebens" sowie die Grundrechte der betroffenen Eltern auf eine angemessene Gesundheitsinformation und entsprechende Präventionsmaßnahmen. Darüber hinaus ist das Wissen um diese Zusammenhänge von Bildung und sozialem Status abhängig. Da gegenwärtig die sozialen Abstände immer weiter auseinanderdriften, sind immer mehr Menschen meist unverschuldet vom sozialen Abstieg bedroht. Eine vertiefte Aufklärung um diese Zusammenhänge scheint dringend geboten. Zwar hat die Bundesregierung schon vor Jahren beschlossen durch entsprechende Aufklärungskampagnen diese Situation zu verbessern, was jedoch nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat.

Da die europäischen Behörden bisher weder Kontrazeptiva mit Folatezusatz erlauben noch eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure in Erwägung ziehen, muss verschärft auf das bestehende ethische Dilemma hingewiesen werden. Die Einführung einer obligatorischen Folsäure-Anreicherung gäbe den Regierungen eine bewährte (vgl. >70 Länder) und sichere und gleichzeitig schnell durchführbare Methode an die Hand, um eine Vielzahl von NRDs zu verhüten und damit nicht nur die Abortrate zu reduzieren sondern auch die Entwicklung werdendes Lebens zu fördern. Gleichzeitig würde die regelmäßig wiederkehrende Zahl der durch NRD's schwerstbehinderter Kinder vermindert und das damit verbundene frühkindliche Mortalitätsrisiko reduziert. Von dieser Maßnahme würden nicht nur junge Frauen im gebärfähigen Alter profitieren (NRDs, angeborene Herzfehlerbildungen etc.) sondern dies hätte auch Auswirkungen auf das Wohlergehen der Gesamtbevölkerung indem die Schlaganfallhäufigkeit signifikant gesenkt werden könnte. Diese Strategie könnte auch dazu beitragen, die politisch geforderten nachhaltigen Gesundheitsziele zu erreichen.

Solange die politische Zustimmung zu dieser Maßnahme noch aussteht, könnte in einer Übergangsphase die Zulassung von Kontrazeptiva mit Folat/Folsäure als Zwischenlösung dienen. Aber als Endziel sollte die obligatorische Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure angestrebt werden.

Die neuste Empfehlung der WHO (2015) und der Aufruf der Teratology Society (2014) waren ein Schritt in die richtige Richtung. Dies bedarf jedoch breiterer Unterstützung durch die verschiedenen Fachgesellschaften (Gynäkologie und Geburtshilfe, Perinatale Medizin, Paediatric etc. sowie Eltern-Initiativen, und Patienten-nahe Organisationen), indem Vorschläge von wissenschaftlicher Seite an die Politik herangetragen werden, die

die Primärprävention von NRD mit einer sicheren, einfachen und Kosten-effektiven Maßnahme auf Populationsebene fordern.

Literatur

Arth A, Kancherla V, Pachon H, Zimmerman S, Johnson Q, Oakley GP, Jr. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and effects Res A Clin Mol Teratol 2016;106:520-9.

Bart S Sr, Marr J, Diefenbach K, Trummer D, Sampson-Landers C: Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. Contraception 85 (2012) 42-50

Bibbins-Domingo K für die US Preventive Services Task Force (USPSTF): Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects. JAMA 2017; 317(2): 183-189

Crider KS, Devine O, Hao L et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. BMJ 2014;349:g4554.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992;327:1832-5.

DACH (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung Hrsg) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 1. Ausgabe DGE Bonn 2015

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995;274:1698-702.

Daly S, Mills JL, Molloy AM et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. Lancet 1997;350:1666-9.

De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD007950.

Diefenbach K, Trummer D, Ebert F, Lissy M, Koch M, Rohde B, Blode H: EE-drospirenone-levomefolate calcium versus EE-drospirenone + folic acid: folate status during 24 weeks on treatment and over 20 weeks following treatment cessation. International Journal of Women´s Health (2013) 5, 149-163

EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. EFSA Journal 2014;DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3893.

Food Fortification Initiative: Flour fortification resulted in 35.500 healthier babies last year. 15 July 2016

Hamm M. Freut Euch! Schwangere wollen alles richtig machen und sehen überall Gefahren. Zuviel Sorge trübt das neue Glück. DIE ZEIT 26. 1. 2017

Hopkins SM, Gibney MJ, Nugent AP et al. Impact of voluntary fortification and supplement use on dietary intakes and biomarker status of folate and vitamin B-12 in Irish adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1163-72.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. USA: Washington, DC, National Academy Press 1998:390-422.

Khoshnood B, Lane M, de Walle H (and 28 coauthors) Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015 Nov 24;351

Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr* 2014;68:719-23.

Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006;84:156-61

Liu S, Joseph KS, Luo W, Leon JA, Lisonkova S, Van den Hof M, Evans J, Lim K, Little J, Sauve R, Kramer MS. Effect of Folic acid fortification in Canada on Congenital Heart Disease Subtypes. *Circulation* 2016 Aug 30; 134(9): 647-55

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.

Mensink GBM, Weißenborn A, Richter A: Folatversorgung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2016; 1(2): 26-30

Mensink GBM, Weißenborn A, Richter A: Folat. 13. DGE-Ernährungsbericht Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.), Bonn 2016, S. 47-51

Mills JL: Strategies for preventing folate-related neural tube defects. Supplements, fortified food, or both? *JAMA* 2017; 317(2): 144-145

Oakley JP: Delaying folic acid fortification of flour. Governments that do not ensure fortification are committing public health malpractice. *BMJ* 2002;324;1348-9

Oakley JP: When will we eliminate folic acid-preventable Spina Bifida? *Epidemiology* 2007;18:367-368

Obeid R, Pietrzik K, Oakley GP, Jr., Kancherla V, Holzgreve W, Wieser S. Preventable spina bifida and anencephaly in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:763-71.

Pietrzik K, Lamers Y, Bramswig S, Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1414-9.

Pietrzik K, Golly I, Loew D: *Handbuch Vitamine*. Urban & Fischer Verlag, Elsevier 2008

Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2010;49:535-48.

Smith MA, Lau C (on behalf of the Teratology Society, Public Affairs Committee): Editorial: A resolution on folic acid fortification. Wiley Online Library (2014). Doi: 10.1002/bdra.23339

Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK: Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects. An updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA 2017; 317(2): 190-203

World Health Organization. Guidelines: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva, Switzerland, 2015 ed. In: World Health Organization, ed. 2015.

Yang Q, Botto LD, Erickson JD: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. Circulation 2006;113:1335-1343

Qin X, Li J, Spence JD et al: Folic Acid Therapy Reduces the First Stroke Risk Associated With Hypercholesterolemia Among Hypertensive Patients. Stroke 2016;47:2805-2814

Über die Autoren:

Prof. Dr. Klaus Pietrzik war bis zu seinem Eintritt in den Ruhestand Leiter der Abteilung Pathophysiologie der Ernährung am Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Bonn. Dort widmete er sich vorrangig der Vitaminforschung mit den Schwerpunkten Folsäure und Vitamin B12. Der Emeritus ist Ehrenpräsident der Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung (GVF) und auch weiterhin am Institut für Ernährungswissenschaft tätig, wo er sich nach wie vor aktuellen Fragen der Folatforschung widmet.

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wolfgang Holzgreve, MBA, ist Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender am Universitätsklinikum Bonn. Vorher war er 14 Jahre Ordinarius für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Departementsvorsteher am Universitätsspital Basel. Er war Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin sowie 6 Jahre lang Vorstandsmitglied im European College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) und der International Federation of Obstetrics and Gynaecology (FIGO).