

# Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe

## Aktuelle Probleme und Empfehlungen

OTMAR TÖNZ

Obwohl neuesten Umfragen zufolge fast alle jungen Frauen von den Empfehlungen der Folsäureeinnahme vor und zu Beginn der Schwangerschaft zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten bei ihrem Kind gehört haben, ist die breite adäquate Umsetzung dieser Präventionsmassnahme noch nicht gelungen. Weniger bekannt ist die Tatsache, dass auch das Risiko für weitere kindliche Fehlbildungen durch die mütterliche Einnahme erheblich vermindert wird. Eine generell erhöhte Folsäurezufuhr bei der gesamten Bevölkerung könnte zur Prävention von Herz- und Gefässerkrankungen sowie Krebs (v.a. Kolonkarzinom) wesentlich beitragen.

Die Umfragen zeigen, dass die Frauen inzwischen über ein mehr oder weniger breites Wissen bezüglich der Prophylaxe von Neuralrohrdefekten verfügen. Immerhin sind seit Anfang 2000, vor allem dank der «Folsäure-Offensive Schweiz», in den schweizerischen Printmedien 1150 Artikel zur Folsäure (FS) in einer Gesamtauflage von 133 Millionen Exemplaren erschienen.

### Mehr als «nur» Neuralrohrdefekte vermindert

Die Prävention weiterer Fehlbildungen hatte schon Czeizel 1970 in der grossen Ungarn-Studie festgestellt: Nicht nur der schwere, lebenslang mutilierende Fehlschluss des Neuralrohrs wurde wesentlich vermindert, auch andere Missbildungen kamen in der Vitamingruppe um fast die

Hälfte seltener vor (1). In der Zwischenzeit wurde bekannt, dass es ein spezifisches «Muster» an Fehlbildungen gibt, die durch Folsäure- beziehungsweise Multivitamineneinnahme vermieden werden können: kongenitale Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege, Anus copertus (Analatresie) und Gliedmassendefekte (vgl. *Tabelle 1*). Ausserdem bestehen gut fundierte Anhaltspunkte, dass auch die Inzidenz an Trisomie 21 deutlich reduziert wird (2). In Australien wurde überdies beobachtet, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft zur Anämieprävention beziehungsweise -behandlung Folsäure enthalten haben, zu 60 Prozent seltener an Leukämie erkrankten (3). Mit Spannung wird die Bestätigung dieser Resultate durch andere Forscher erwartet.

### Zeitraumen, Dosierung und Präparatewahl

Über 90 Prozent aller Schwangeren nehmen gemäss einer Ostschweizer Studie irgendwann einmal während ihrer Gravidität Folsäure zu sich, aber nur 30 Prozent beginnen zum richtigen Zeitpunkt, das heisst schon präkonzeptionell (4). «Schuld» an dieser Situation sind nicht die Geburtshelfer, denn diese sehen ihre Patientinnen in der Regel erst nach Schwangerschaftsbeginn.

Woran liegt es, dass die Empfehlungen so schlecht umgesetzt werden; wo gibt es Unklarheiten, wo liegen die Schwierigkeiten? Hierzu einige Feststellungen:

1. *Zeitpunkt*: Die Empfehlung, mit der Prophylaxe vier Wochen vor der Konzeption zu beginnen, schliesst eine beträchtliche Sicherheitsmarge ein. Es ist hier aber darauf hinzuweisen, dass ein erhöhter Folsäure-Gewebespiegel nicht schon nach

### Empfehlungen zur individuellen Prophylaxe von kindlichen Neuralrohrdefekten

«Alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, das heisst alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz, sollen – zusätzlich zu einer gesunden Ernährung – täglich 0,4 mg Folsäure in galenischer Form (Tabletten, Kapseln etc.) zu sich nehmen. Die Prophylaxe soll mindestens vier Wochen vor bis zwölf Wochen nach Konzeption erfolgen.»

Quelle: Tönz, O., Lüthy, J., Raunhardt, O.: *Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten*. *Schweiz. Med. Wschr.* 1996; 126: 177–187.

## Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe

der ersten Tablette erreicht wird. Im Unterschied zum Blutspiegel, der sein Maximum nach zwei Stunden erreicht, sind, je nach Versorgungslage und Dosis, für die Gewebekonzentration einige Tage erforderlich. Da sich das Neuralrohr zwischen dem 18. und 24. Tag nach der Konzeption ausbildet, muss die erhöhte FS-Zufuhr theoretisch spätestens perikonzeptionell, spätestens beim Ausfall der Blutung (14./15. Tag p.c.), einsetzen. Da diese theoretische Überlegung aber weder bewiesen noch beweisbar ist, ist die Empfehlung eines präkonzeptionellen Einnahmebeginns zwingend, zumal der Zeitpunkt der Konzeption erst «post festum» bekannt ist. Ferner ist zu beachten, dass nicht geplante Schwangerschaften immer noch häufig sind. Für die Schweiz liegen keine aktuellen Zahlen vor; in Europa herrscht eine grosse Streubreite von geschätzten 15 Prozent in Holland bis zu 80 bis 90 Prozent in Polen (5).

Die Empfehlung «bis zwölf Wochen respektive drei Monate nach der Konzeption» ist hingegen nicht einfach eine Sicherheitszugabe. Eine umfangreiche Fallkontrollstudie hat gezeigt, dass die Prävalenz anderer Missbildungen – besonders jene der ableitenden Harnwege – signifikant verringert werden kann, wenn die Mütter auch während des dritten Monats FS zu sich nehmen (6).

2. *Dosierung:* Als «Briefkastenonkel» für Fragen der FS-Prophylaxe (via Internet-Site [www.folsaeuremed.ch](http://www.folsaeuremed.ch)) stellt der Autor fest, dass die Angst vor Überdosierung zu den häufigsten Unsicherheiten gehört. Begrifflich: 0,4 mg FS werden empfohlen, aber Präparate mit 0,8 mg (Elevit pronatal®) oder 1,0 mg (Materna®) verordnet. Es gilt aber: Folsäure ist in den genannten Grössenordnungen absolut untoxisch. Es wäre deshalb wünschenswert, dass die Empfehlungen präzisiert würden wie folgt: mindestens 0,4 mg oder 0,4 bis 1 mg.

Im Übrigen müssen wir feststellen, dass die weltweite Empfehlung von 0,4 mg völlig arbiträr ist. Niemand hat bewiesen, dass dies die optimale Dosis darstellt. Wer – unzulässigerweise (!) – die Resultate aus der Ungarn-Studie (0,8 mg FS [1]) mit denjenigen der China-Studie (0,4 mg FS

**Tabelle 1: Folsäure-/Multivitamin-Einnahme und Risikoreduktion für andere kindliche Missbildungen als Neuralrohrdefekt**  
Studienergebnisse (modifiziert nach Butterworth, 1996):

Angeborener kindlicher Defekt (Studie, Jahr)	Relatives Risiko (RR) Mütter unter Multivitamineinnahme versus Kontrollen (KI 5–95%)
Harnwege (Czeizel 1994)	0,22 (0,05–0,99)
Harnwege (Li 1995)	0,15 (0,05–0,43)
Herzfehler (Czeizel 1994)	0,48 (0,23–1,03)
Herzfehler (Shaw 1994)	0,65 (0,44–0,96)
Herzfehler (Botto 1995)	0,42 (0,20–0,68)
Lippenspalte (Shaw 1995)	0,50 (0,37–0,68)
LKG-Spalte (Tolarova 1995)	0,35 p = 0,03
LKG-Spalte (Czeizel 1994)	p < 0,05
Gliedmassen (Shaw 1994)	0,65 (0,43–0,99)
Anus copertus (Myers 2001)	0,59 (0,33–1,07)

**Tabelle 2: Folsäurepräparate in der Schweiz**  
(Monosubstanz und in Multivitamininform)

Name/Firma	FS-Dosis mg	Preis/Tabl. Rp.
<b>Monosubstanz</b>		
Acidum folicum* Streuli	5,0 <sup>2</sup>	10
Andreafol* Andreabal	0,4	31
Folvite ** ICN-Pharma	1,0	66
Folsäure Actilife Migros	0,2 <sup>3</sup>	31 (2 Kaps.)
<b>Multivitamine (plus Mineralstoffe)</b>		
Elevit pronatal Roche	0,8	59
Berocca Roche	0,4	62 (Filmtabs)
Materna Wyeth	1,0	58
Multivitamin Burgerstein	0,4	45 (Kapseln)
TopVital Burgerstein	0,4	52

(1) aus den entsprechenden Grosspackungen à 100 bzw. 90 Stück  
 (2) zur Sekundärprophylaxe  
 (3) plus Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub>; Tagesdosis 2 Kapseln  
 \*) Kassenzulässig \*\*) kassenzulässig mit Zusatzversicherung

[7]) vergleicht, könnte aufgrund der besseren Ergebnisse in Ungarn zu anderen Schlussfolgerungen kommen. Leider ist die Durchführung weiterer Studien zur Festlegung der optimalen Dosierung illusorisch.

3. *Präparate:* Ob FS als Monosubstanz oder im Multivitaminpaket zu empfehlen sei, bleibt eine weitere intrigierende Frage. In den beiden Studien, in denen FS allein oder mit anderen Vitaminen im Vergleich eingesetzt wurde, ergaben sich

keine signifikanten Unterschiede (8, 9). Andererseits haben die grossen Untersuchungen mit Multivitaminen (1, 10) die besten Resultate sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprophylaxe von Neuralrohrdefekten gebracht. Daraus weitere Schlüsse zu ziehen, ist wegen möglicher Bias aber ebenfalls nicht zulässig. Theoretisch wäre die Zugabe von Vitaminen, mindestens von Vitamin B<sub>12</sub> (eventuell auch B<sub>6</sub>), durchaus sinnvoll, weil diese Vitamine die Homocystein-senkende Wir-

## Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe

kung der FS verstärken. Besonders bei hohen Dosierungen von FS wird B<sub>12</sub> bei der Remethylierung des Homocystein zu Methionin sogar zum limitierenden Faktor. Für die Präparatwahl gilt: «Gewöhnliche» Multivitaminpräparate mit nur 0,2 mg FS sind für den Einsatz bei Schwangeren ungeeignet: Bei der Verdopplung der Dosis erhöht sich der Vitamin-A-Gehalt zu sehr (> 10 000 E Vitamin A sind potenziell teratogen). Für die Verordnungspraxis stehen die in *Tabelle 2* genannten Präparate zur Verfügung.

### Ursachen der schlechten Compliance

In keinem europäischen Land ist es gelungen, mehr als die Hälfte der jungen Frauen zur korrekten Durchführung einer Folsäureprophylaxe zu bewegen. In Ländern mit umfangreichen und kostspieligen Kampagnen wurde ein Prozentsatz von zirka 45 Prozent erreicht (UK, NL, N). In Deutschland, Spanien, Italien und Frankreich waren es im Jahr 2000 weniger als 5 Prozent (5).

Über die Gründe kann man – mangels grösserer, repräsentativer Umfragen – nur spekulieren. Einerseits sind die verhütbaren Fehlbildungen, da sie insgesamt sehr selten vorkommen, in der breiten Bevölkerung zu wenig bekannt. Ein Risiko von 1 Promille wird als nicht bedrohlich empfunden. Natürlich kann geltend gemacht werden, dass all die Stoffwechselerkrankungen, nach welchen wir postnatal screenen, noch viel seltener sind. Aber dort erfolgt die prophylaktische Massnahme ohne persönliches Zutun der Mutter. Bei der FS-Prophylaxe braucht es hingegen ein hohes Mass an Eigeninitiative, Disziplin, Verantwortungsbewusstsein und ein Durchhalten während Monaten – Charaktereigenschaften, die nicht bei allen Menschen vorausgesetzt werden können. Die nicht hundertprozentige Effektivität der Folsäure dämpft die Begeisterung für eine solche Massnahme, obwohl man eine beschränkte Wirksamkeit auch beim Tragen der Sicherheitsgurten im Auto akzeptiert. Zweifellos spielt auch der Preis eine Rolle.



Säugling mit Neuralrohrdefekt: Spina bifida (offener Rücken) und Anenzephalie sind die am häufigsten vorkommenden Neuralrohrdefekte. Um bis zu 70 Prozent kann eine perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe das Auftreten dieser schweren Missbildung senken. Dazu ist die tägliche Zufuhr von mindestens 0,4 mg Folsäure in medikamentöser Form – zusätzlich zu einer gesunden, folatreichen Ernährung – erforderlich.  
Foto: Kinderspital Luzern

Die Kosten pro Tag sind zwar gering, der Preis einer Packung zu rund 30 oder 60 Franken stellt dennoch eine erhebliche Hemmschwelle für die Frauen dar, für Kleinverdiener ist er prohibitiv (dabei kostet 1 mg reine FS nur 0,01 Rp.). Das Ausnutzen der Kassenzulässigkeit bedingt wiederum einen Arztbesuch. Trotz grosser öffentlicher Kampagnen wird die Durchführung einer korrekten individuellen Prophylaxe somit immer einer Minorität vorbehalten sein, und gerade die soziale Grundschicht, in welcher Fehl-

bildungen häufiger vorkommen, bleibt weitgehend ungeschützt.

### Diskussionspunkt: individuelle versus generelle Prophylaxe

Aus diesen Gründen fordern Fachleute seit langem eine generelle Folsäureprophylaxe durch Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. Am besten geeignet hierzu ist Backmehl, nicht nur, weil sich FS mit Mehl technologisch gut mischen lässt, sondern weil Mehl zu den am meisten

## Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe

regelmässig konsumierten Nahrungsmitteln gehört. Auch Frauen der sozialen Grundsicht und Immigrantinnen kommen damit in den vollen Genuss der Präventionsmassnahme.

Da eine erhöhte FS-Zufuhr den Homocystein-Gehalt des Blutes senkt, wird damit auch eine wirksame Prophylaxe gegen die koronare Herzkrankheit, gegen zerebrale Apoplexien und venöse Thrombosen erzielt. Ausserdem hilft eine regelmässige Folsäurezufuhr in der Prävention einiger Krebsarten, vor allem des Dickdarmkarzinoms. Neuere Arbeiten legen nahe, dass auch die Altersdemenz (M. Alzheimer) durch eine knappe Folat-Versorgung beziehungsweise durch hohe Homocystein-Werte mitverursacht ist (12). Von einer ge-

nerellen FS-Prophylaxe würden also nicht nur schwangere Frauen, sondern die gesamte, insbesondere die ältere Bevölkerung profitieren (13, 14).

### Aktuelle Massnahmen in der Schweiz

Nachdem die generelle Prophylaxe in manchen Ländern (USA, Kanada, Chile, Ungarn) eingeführt wurde und eindruckliche Resultate erbracht hat, ist diese Präventionsstrategie auch im eidgenössischen Parlament thematisiert worden. Eine vom BAG beauftragte Experten-Gruppe hat einen ausführlichen Bericht erarbeitet, in welchem eine generelle, das heisst obligate Anreicherung des Back-

mehls mit 3 mg FS und 10 µg Vitamin B<sub>12</sub> pro kg Mehl empfohlen wird (14). Dies würde beim durchschnittlichen Verbraucher einen FS-Zusatz von zirka 300 mg pro Tag erbringen.

Zwiespältige Gefühle löst dabei der Umstand aus, dass diese Strategie auf einer obligaten Anreicherung beruhen muss. Dem ist entgegenzusetzen: Mit einem nur freiwilligen FS-Zusatz würden verschiedene Populationssegmente schlecht erfasst, vor allem aber entstünden bei Produktion und Verkauf kaum überbrückbare Schwierigkeiten: Die Bäcker müssten ihre diversen Brotsorten mit und ohne FS-Zusatz anbieten, im Restaurant müsste jedes Brötchen bezüglich FS-Zusatz bezeichnet sein und so weiter.

## *Präkonzeptionelle Folsäureprophylaxe: Hier kommt die Promotion!*

### **BAG und DACH empfehlen**

allen Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten die kontinuierliche Einnahme von **0,4 mg Folsäure pro Tag** in galenischer Form <sup>1)</sup>



**schützt vor NRD**

1) Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 16/1996 und 8/2001; DACH 2000  
Z: Folsäure 0.4mg; I: Vorbeugung von Neuralrohrdefekten; D: 1 Tablette täglich; KI: Überempfindlichkeit;  
UAW: selten allerg. Reaktionen oder leichte gastrointestinale Störungen; IA: v.a. Folsäureantagonisten,  
Antiepileptika; P: 30 und 90 Tabletten; Liste C. Andreafol AG, 4054 Basel. Mehr im Kompendium

## Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe

Grundsätzlich besteht schon jetzt die Möglichkeit einer freiwilligen Anreicherung. Die «Minoterie Plainpalais» (VD) produziert als einzige Mühle nur FS-angereichertes Mehl, welches in der ganzen Schweiz für die Herstellung des beliebten «Pain Paillasse» verwendet wird.

Der oben genannte Expertenbericht steht jetzt in der juristischen Beratung. Eine obligate Anreicherung eines Lebensmittels wäre in der Tat ein Novum und würde ein paar lebensmittelrechtliche Anpassungen erfordern. Problematischer ist allerdings der Grundsatzentscheid, ob eine Behörde eine obligate Anreicherung anordnen kann. Der Vergleich mit dem jodierten und fluoridierten Kochsalz hinkt insofern, da nicht angereichertes Salz alternativ zur Verfügung steht. Vor 40 Jahren hätte die Bevölkerung einen solchen gesundheitspolitischen Erlass von Seiten der Regierung zweifellos akzeptiert, heute fordern die KonsumentInnen ihr Recht auf Selbstbestimmung und Wahlfreiheit.

So wie die Diskussionen in diesen Gremien heute laufen, ist zu befürchten, dass die Strategie der generellen Prävention an diesem Rechtsanspruch scheitern wird. Eine für die Volksgesundheit so wertvolle und äusserst kostengünstige Massnahme droht durch eine sehr fragwürdige Werteskala und Prioritätensetzung torpediert zu werden. Umso mehr sind wir deshalb aufgerufen, die individuelle Prophylaxe mit allen verfügbaren Mitteln zu unterstützen. ●

1. Czeizel A.E., Dudas I.: *Prevention of the first occurrence of neural tube-defects by periconceptional vitamin supplementation.* *N Engl J M* 1992; 327: 1832–36.

2. Moyers S., Bailey L.B.: *Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence.* *Nutr Rev* 2001; 59: 215–24.

3. Thompson J.R. et al.: *Maternal folate supplementation in pregnancy and protection of acute lymphoblastic leukemia in childhood.* *Lancet* 2001; 358: 1935–40.

4. Jans S., Baerlocher K.: *Erhebungen bei Wöchnerinnen zum Thema Folsäure in der Schwangerschaft zur Verhütung von Neuralrohrdefekten.* *Abstract Jahresversammlung SGP* 2003.

5. Eurocat – *Special Report: Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid Supplementation in Europe.* May 2003. *In press.*

6. Hernandez-Diaz S. et al.: *Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects.* *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.

7. Berry R. et al.: *Prevention of neural tube defects with folic acid in China.* *N Engl J M* 1999; 341: 1485–90.

8. MRC vitamin study research group: *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study.* *Lancet* 1991; 338: 131–137.

9. Kirke P.N., Daly L.E., Elwood J.: *A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects.* *Arch Dis Childh* 1992; 67: 1442–46.

10. Smithells R. et al.: *Further experience of vitamin supplementation for prevention of NTD recurrences.* *Lancet* 1983II, 1027–31.

11. Butterworth C.E., Bendich A.: *Folic acid and the prevention of birth defects.* *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.

12. Seshadri S. et al.: *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.* *N Engl J M* 2002; 346: 467–83.

13. Tönz O.: *Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure-Prophylaxe.* *Swiss Med Forum* 2002; 2: 303–310.

14. Baerlocher et al.: *Folsäure: Expertenbericht der EEK zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten.* BAG, Bern 2002.

Hinweis für weitere Literatur:

Internet: [www.folsaeuremed.ch](http://www.folsaeuremed.ch),

Link: *Wissenschaftliche Dokumentation*

**Professor Dr. med. Otmar Tönz**  
Schlösslibalde 26  
6006 Luzern  
E-Mail: [o.toenz@bluwin.ch](mailto:o.toenz@bluwin.ch)

Interessenkonflikte: keine deklariert