

Weniger Neuralrohrdefekte nach Folsäureanreicherung des Mehls

Hat Vitamin B₁₂ auch eine Wirkung?

Im Osten Kanadas war die Prävalenz von Neuralrohrdefekten (NRD) lange Zeit wesentlich höher als in den westlichen Provinzen des Landes (Neufundland 4,56 pro 1000 Geburten, British Columbia 0,96). 1998 wurde die Folsäureanreicherung für eine grosse Zahl von Weizen-(Cereal-)produkten im ganzen Land obligatorisch. Eine kürzlich im «New England Journal of Medicine» publizierte Studie untersucht die Auswirkungen dieser Massnahme. In einer zweiten Publikation bestätigt sich darüber hinaus erneut, dass neben einer ausreichenden Folsäurezufuhr auch eine gute Vitamin-B₁₂-Versorgung erforderlich ist, um das NRD-Risiko erfolgreich zu senken.

Kurt Baerlocher

Berücksichtigt wurden in der Studie alle Lebendgeborenen, Totgeburten sowie Schwangerschaftsunterbrechungen wegen fetaler Missbildungen in sieben von zehn kanadischen Provinzen im Zeitraum von 1993 bis 2002. Dies entspricht 55 Prozent aller Geburten im Land. In allen sieben Provinzen wurde die Abnahme der NRD unter der Anreicherung mit den Basiswerten der Voranreicherungsperiode verglichen. Unter den 1,9 Millionen Geburten wurden insgesamt 2446 NRD registriert.



Bild: pixelio.de

Folsäureanreicherung senkt NRD-Rate deutlich

Die Prävalenz verringerte sich von ursprünglich 1,58 pro 1000 Geburten auf 0,86 nach der Anreicherungs-massnahme, was einer Reduktion von 46 Prozent entspricht (95%-Vertrauensintervall 40–51). Die geografischen Unterschiede verschwanden nach der Anreicherung. Die Abnahme der Prävalenz war grösser bei den Myelomeningozelen (offener Rücken, 53%) als für Anenzephalie (38%) und Enzephalozele (31%).

Dazu einige Details:

- In Kanada starteten die Mühlen (Mehlindustrie) die Anreicherung im Jahr 1997 in Anlehnung an die USA. Ab November 1998 wurde die Anreicherung obligatorisch für Weissmehl, Teigwaren und Maismehl. Ziel war es, die Zufuhr von Folsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter um 30 bis 70 Prozent zu erhöhen ohne Risiko für die Allgemeinbevölkerung. Die Anreicherung erfolgte mit 150 µg FS pro 100 g Mehl oder Maismehl, 200 bis 270 µg FS pro 100 g Teigwaren sowie 60 µg FS für Frühstücksflocken (Cereals). Errechnet wurde, dass sich die Folsäurezufuhr bei Frauen im gebär-

fähigen Alter damit um 150 µg pro Tag steigern liess.

- Die Folsäurewerte in roten Blutkörperchen (EC-FS) begannen seit 1997 anzusteigen und erreichten im Februar 1999, also ein Jahr nach Beginn der obligatorischen Anreicherung, ein Plateau. Es ist davon auszugehen, dass Schwangere ab dem 1. April 2000 mindestens fünf Monate vor der Konzeption voll folsäureangereicherte Mehle einnahmen.
- Die Zahl der NRD zwischen 1993 und 2002 in den sieben Provinzen – aufgeteilt nach den verschiedenen NRD-Arten – ist aus *Tabelle 1* ersichtlich. 60 Prozent der Schwangerschaften wurden nach pränataler Diagnose beendet. 53 Prozent waren Spina bifida (MMC); das Verhältnis Anenzephalie zu Spina bifida betrug 0,65.
- Die allgemeine Prävalenz der NRD verringerte sich von 1,58 pro 1000 Geburten vor der Anreicherung auf 1,1 im Jahr 1998 und ging schliesslich in der Periode der vollen Anreicherung (2000–2002) auf 0,86 zurück, was einer Abnahme von 46 Prozent entspricht. Nach den Behandlungsergebnissen mit Folsäure in China wurde angenommen, dass eine weitere Risikoreduktion nicht mehr erreicht werden kann, wenn

Tabelle 1:

Diagnostische Kriterien	Schwangerschaftsausgang			
	Induzierter Abort	Totgeburt	Lebend-geborene	Total (%)
Anecephalie	668	67	95	830 34
Enzephalozele	160	8	115	283
Inienzephalie*	19	2	2	23
Spina bifida (MMC)	595	35	656	1286 53
Unbest. NRD	24	0	0	24
Alle NRD	1466	112	868	2446

*Inienzephalie = NRD mit Befall des Hinterkopfs und Spaltung der Hals- und Brustwirbelsäule und Rückneigung des Kopfes

die Basisrate der NRD < 0,6 pro 1000 Geburten beträgt, weil dann andere ursächliche Faktoren vorliegen. In den Regionen mit einer hohen Basisprävalenzrate von NRD war ein grösserer Rückgang zu verzeichnen als in Provinzen mit niedrigerer Rate. Am grössten war der Erfolg in Neufundland und Labrador mit einer Differenz von 3,8 pro 1000 Geburten, verglichen mit British-Columbia mit einer Differenz von 0,21 pro 1000 Geburten zwischen der Vor- und Nachanreicherungsperiode.

- Erstaunlich war, dass in der Voranreicherungsperiode (also 1998) keine signifikante Änderung in der Prävalenz bestand, obwohl verschiedene Fachkomitees eine tägliche Supplementation von Folsäure mit oder ohne Multivitamine vorgeschlagen hatten. Man schloss daraus, dass diese Empfehlungen nicht allgemein befolgt wurden, was eine Untersuchung in Quebec auch bestätigte, die keine Änderung der Vitaminzufuhr bei den 18- bis 40-jährigen Frauen in der Zeit zwischen 1987 und 1998 feststellte.
- Eine Ernährungserhebung in der Provinz Neufundland ergab zudem, dass nach der Folsäureanreicherung (zwischen 1997 und 2001) keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten eintrat und die durchschnittliche tägliche Folatzufuhr durch Einnahme natürlich vorkommender Folate gleich blieb.
- Folsäurebestimmungen im Blut von Frauen in einer Pränatalklinik in Neufundland zeigten einen markanten Anstieg des Serumfolats zwischen den Perioden 1992 bis 1996 sowie 1998 bis 2002. Auch der Vitamin-B₁₂-Gehalt erhöhte sich leicht, aber signifikant, sodass angenommen werden muss, dass auch die Einnahme von Multivitamin-supplemen-

ten zur Reduktion der NRD beitrug. ■ Zurzeit liegt die Rate der NRD in Kanada zwischen 0,7 und 1,3 pro 1000 Geburten mit einem Mittelwert von 0,9. Da nicht alle Fälle von NRD verhütet werden können, beträgt das Potenzial einer weiteren Risikoreduktion bis zu 30 Prozent, bis das Restrisiko von 0,6 pro 1000 Geburten erreicht ist.

Wie wichtig ist Vitamin B₁₂?

Ausgehend von der Annahme, dass auch ein niedriger Vitamin-B₁₂-Status ein Risiko für NRD sein kann, untersuchten Autoren in der kanadischen Provinz Ontario den Zusammenhang zwischen Vitamin B₁₂ und dem Risiko für NRD in einer Population, die bereits von der Folsäureanreicherung profitierte (2). Dazu wurde im Rahmen einer Fallkontrollstudie in der 15. bis 20. Schwangerschaftswoche das Holo-Transcobalamin (Holo-TC) bestimmt, ein Transportprotein für Vitamin B₁₂, das als sensitiver Indikator für den B₁₂-Status gilt. Eine Blutentnahme zu diesem Zeitpunkt wird in Ontario im Rahmen des Health Insurance Plans als Screeninguntersuchung freiwillig und gratis für verschiedene Serumwerte angeboten. Die

Studie umfasste den Zeitraum von 1993 bis 2003. Etwa die Hälfte der Blutproben stammte aus der Periode vor der Folsäureanreicherung.

89 Schwangerschaften mit NRD wurden mit 422 nicht betroffenen Schwangerschaften verglichen (pro Fall = 5 Kontrollen). Die Gruppen waren hinsichtlich Alter, Anzahl Graviditäten, Gewicht, Ethnität, Einkommensverhältnisse, Anzahl der Schwangerschaften in der Vor- und Nachanreicherungsperiode sowie der Anzahl Schwangerschaften pro Jahr vergleichbar. Das Serumfolat zwischen den beiden Gruppen war vergleichbar (13,3 ± 3,0 vs. 13,9 ± 2,8 nmol/l). In der Periode vor der Folsäureanreicherung waren die Werte deutlich tiefer, nämlich 8,8 ± 3,5 (NRD) vs. 10,3 ± 3,0 nmol/l (Kontrollen) gegenüber der Nachanreicherungsperiode mit 20,9 ± 2,0 vs. 19,4 ± 2,2 nmol/l.

Serum-Holo-TC hingegen war in der Gruppe der NRD deutlich niedriger mit 67,8 ± 2,0 (NRD) vs. 81,2 ± 1,8 pmol/l in den Kontrollen; es zeigte sich also ein Unterschied von 13,4 pmol/l. Auch hier bestanden Unterschiede zwischen den beiden Perioden: In der Voranreicherungsphase 58,5 ± 1,9 (NRD) vs. 72,7 ± 1,8 pmol/l (Kontrollen), in der Nachanreicherungsphase 78,8 ± 2,0 vs. 91,3 ± 1,8 pmol/l.

Bei Unterteilung der Holo-TC-Werte in vier Quartilen ergab sich das in Tabelle 2 dargestellte Risiko eines NRD für niedrige Holo-TC-Werte, verglichen mit hohen Werten.

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass das Risiko für NRD bei niedrigem B₁₂-Status annähernd dreimal so hoch ist wie bei normal hohem B₁₂-Status. Wenn nur die Nachanreicherungsperiode berücksichtigt wurde, so war die adjustierte Odds Ratio 3,2. Das der Bevölkerung zuteilbare Risiko für NRD bei niedrigem B₁₂-Status wird mit 34 Pro-

Tabelle 2:

Risiko eines offenen NRD bei niedrigem B₁₂-Status (Holo-TC-Konzentration)

Serum Holo-TC Quartile (pmol/l)	NRD		Kontrollen		adjustierte* Odds Ratio	(95%-KI)
	Anzahl	%	Anzahl	%		
≤ 55,3	35	39	106	25	2,9	(1,2–6,9)
> 55,3–84,0	19	21	105	25	2,0	(0,75–5,1)
> 84,0–121,0	18	20	106	25	1,1	(0,4–2,9)
> 121,0	17	19	105	25	1,0	

*adjustiert für mütterliches Alter, Gravidität, Gewicht, Ethnität, Einkommen, Diabetes und Serum-FS

zent angegeben, was vermuten lässt, dass 34 Prozent der NRD durch zu niedrige Vitamin-B₁₂-Spiegel bedingt sind. Der Studie haftet allerdings ein kleiner Schönheitsfehler an, da die Blutentnahme erst in der 15. bis 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt wurde und nicht bekannt ist, wie viele Frauen mit NRD und Kontrollen perikonzeptionell oder auch erst nach der Konzeption Folsäure- oder B₁₂-enthaltende Multivitamine eingenommen haben. Die geringe Menge Vitamin B₁₂ in den pränatal verwendeten Multivitamin-tabletten kann nach den Autoren aber kaum den Unterschied zwischen Müttern mit NRD und den Kontrollen erklären, auch wenn mehr Kontrollen solche Supplemente eingenommen haben sollten. Interessant ist zudem, dass zwischen beiden Gruppen praktisch keine Unterschiede in den Folsäurespiegeln bestehen. Diese Ergebnisse zeigen damit den Zusammen-

hang zwischen dem Risiko für NRD bei niedrigem B₁₂-Status, wie dies auch schon in andern Studien betont wurde. Aber nur wenige haben – wie in der vorliegenden Studie – auch den Folsäurestatus mitbestimmt.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend beschreiben diese beiden Studien einerseits den Erfolg der Folsäureanreicherung auf die Prävalenz von NRD. Mit einer Vermehrung der täglichen Folsäurezufuhr um 150 µg mittels Anreicherung verschiedener Mehlprodukte und wahrscheinlich auch mit einer perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Form von Supplementen konnte das Vorkommen von NRD in Kanada um 46 Prozent gesenkt werden.

Andererseits ist eine weitere Reduktion durch eine verbesserte B₁₂-Versorgung zu erwarten. Dies spricht dafür,

dass eine Supplementierung mit Multivitaminen einer alleinigen Folsäureeinnahme vorzuziehen ist. Ebenso sollte überlegt werden, ob nicht neben der Anreicherung der Mehle mit Folsäure auch eine solche mit Vitamin B₁₂ erfolgen sollte, wie dies die von der eidgenössischen Ernährungskommission eingesetzte Arbeitsgruppe in ihrem Bericht 2002 vorgeschlagen hat. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Kurt Baerlocher
Tanneichenstrasse 10
9010 St. Gallen
E-Mail: kurt.baerlocher@freesurf.ch

Literatur:

1. Philipp de Wals et al. Reduction of Neural Tube Defects after Folic acid Fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135–142.
2. Joel G. Ray et al. Vitamin B₁₂ and the Risk of Neural Tube Defects in a Folic-Acid-Fortified Population, *Epidemiology*, 2007; 18: 362–366.