

«Entweder die Hormon- oder die Folsäurepille für junge Frauen»

Die aktuellen Studiendaten zur Prävention kindlicher Neuralrohrdefekte im Visier

Zur Prophylaxe von kindlichen Neuralrohrdefekten ist die Gabe von Folsäure an Frauen vor und während einer Schwangerschaft unbestritten; der Nutzen in zahlreichen Studien dokumentiert. Unklar ist aber vielfach noch Beginn, Dauer und Dosis der Folsäureprophylaxe und ob eine Kombination mit Vitaminen gegenüber der Einzelgabe vorzuziehen ist. Prof. Otmar Tönz gab zum aktuellen Wissensstand detailliert Auskunft.

INTERVIEW MIT OTMAR TÖNZ



Prof. Dr. med. Otmar Tönz, emeritierter Chefarzt des Kinderspitals Luzern, Past-Präsident der Eidgenössischen Ernährungscommission

Gynäkologie: Welche Bedeutung hat Ihrer Ansicht nach die kombinierte Gabe von Folsäure plus Multivitaminen im Vergleich zu Folsäure allein zur Prävention kindlicher Neuralrohrdefekte (NRD) und anderer Fehlbildungen?

Prof. Dr. med. Otmar Tönz: Zu dieser Frage gibt es leider keine absolut sichere, wissenschaftlich fundierte Antwort. Obwohl die Wirkung der Folsäure (FS) an riesigen Kollektiven erprobt worden ist, lässt sich die Frage «FS pur oder kombiniert?» aufgrund der vor-

liegenden Studien nicht exakt beantworten. Vielmehr sind wir auf die vergleichende Beurteilung verschiedener Ergebnisse, auf Beobachtungen, Abwägungen und Interpretationen angewiesen, um damit zu praktischen (wahrscheinlich richtigen) Schlussfolgerungen zu kommen.

Welche Studienergebnisse sind besonders relevant?

Tönz: Die frühen Studien zur *Sekundärprävention*, das heisst nach Geburt eines betroffenen Kindes, mit 4 mg FS mit oder ohne Multivitamine hatten keine Unterschiede hinsichtlich der Wirkung ergeben. Allerdings hatte Smithells schon 1983 mit einem Multivitaminpräparat (MV) und niedrig dosierter FS ebenso gute Resultate erzielt wie die Forscher in der MRC-Studie 1991. Trotzdem wurde zur Sekundärprävention eine Prophylaxe mit 4 mg FS allein weltweit empfohlen; denn die MRC-Studie war umfangreicher und wurde – im Gegensatz zu Smithells Untersuchung – multizentrisch in verschiedenen Ländern und randomisiert durchgeführt.

Für die *Primärprävention* wurde «nur» 0,4 mg FS pur vorgeschlagen, obwohl zu diesem Zeitpunkt keine Studienergebnisse mit dieser Dosierung vorlagen. Die Wirksamkeit von 0,4 mg FS allein wurde dann erst in der grossen Studie von Berry (1999) in Nordchina bewiesen (79% Reduktion an NRD), während in Südchina, mit einer wesentlich geringeren NRD-Inzidenz, die Verhütungsraten mit 41 Prozent die Signifikanzschwelle nur knapp erreichte.

Wäre die Dosierung daher zu niedrig gewählt?

Tönz: Möglich, denn spätestens zu diesem Zeitpunkt tauchte die Frage auf, ob für die Verhütung von Neuralrohrdefekten in Regionen mit geringer NRD-Inzidenz nicht etwas höhere Dosierungen oder Kombinationen mit anderen Vitaminen notwendig sein könnten; denn in diesen Regionen spielt ein gewöhnlicher alimentärer FS-Mangel offensichtlich nicht die Hauptrolle.

Die besten Resultate in Bezug auf die NRD-Verhütung und weitere Fehlbildungen wurden in Ungarn mit einem MV-Präparat mit 0,8 mg FS erzielt; es kam zur 100-prozentigen Reduktion der NRD und 50-prozentigen Reduktion aller Fehlbildungen (Czeisel 1992).

Der gleiche Autor hat 2004 verschiedene Kollektive miteinander verglichen: Frauen, die sehr hohe FS-Dosen (6 [±3] mg) zu sich nahmen, mit solchen, die MV-Präparate mit 0,8 mg FS zuführten. Da es sich um unterschiedliche und nicht randomisierte Kollektive handelte, sind die Resultate mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren. Trotzdem, die verschiedenen Fehlbildungen (NRD, Herzfehler, Gaumenspalten, Harnwegsanomalien, Analatresie, Hypospadie, Pylorusstenose, Extremitätendefekte) traten in der MV-Gruppe deutlich seltener auf.

Für die Praxis darf man aus all diesen Beobachtungen wohl folgern, dass Folsäure im Multivitaminver-

band einem FS-Monopräparat wahrscheinlich überlegen und deshalb vorzuziehen ist. Auch dürfte die Dosis von 0,4 mg in Ländern mit geringer NRD-Inzidenz, das heisst dort, wo es nicht nur um die Substitution einer mangelhaften FS-Zufuhr durch die Nahrung, sondern eher um die Lösung metabolischer Probleme geht, eher zu tief angesetzt sein. Bewiesen oder beweisbar sind diese Statements allerdings nicht.

Die Substitution von Mikronährstoffen in der Schwangerschaft ist also sinnvoll und gerechtfertigt. Gilt dies für jede werdende Mutter?

Tönz: Nachdem die moderne Geburtshilfe und Neonatologie die meisten Geburtskomplikationen zu beherrschen gelernt hat, gehören die angeborenen Fehlbildungen mehr und mehr zu den

häufigsten kindlichen Todesursachen und Behinderungen. Ihre Verhütung ist deshalb zu einem vordringlichen Präventivanliegen geworden. *Jede Frau sollte deshalb, zusätzlich zu einer gesunden Ernährung, vor und zu Beginn jeder Schwangerschaft eine Prophylaxe mit FS, am besten in Form eines MV-Präparates, zu sich nehmen.* Da eine Schwangerschaft in vielen Fällen unerwartet eintritt, heisst dies, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz eine solche Prophylaxe durchführen sollten. Im Klartext: entweder die Hormonpille zur Verhütung einer Schwangerschaft oder die Vitaminpille zur Verhütung von Fehlbildungen.

Wie lange sollte die Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft optimal dauern?

Tönz: Die offiziellen Empfehlungen lau-



Spina bifida, ein harter Schlag für Eltern, Familie und das betroffene Kind. Ein ganzes Leben mit einer schweren Behinderung ist zu meistern. (Foto: Kinderspital Luzern)

ten: bis zum Ende des dritten Schwangerschaftsmonats. Die bedeutendsten Fehlbildungen ereignen sich allerdings schon in den ersten Schwangerschaftswochen; einzelne können sich noch etwas später bilden. Diese Empfehlung enthält ausserdem eine gewisse Sicherheitsmarge.

Über die Fehlbildungsprophylaxe hinaus ist wesentlich: Der Bedarf an Mikronährstoffen ist während der gesamten Schwangerschaft erhöht, was sich auch darin äussert, dass die Blut- und Gewebespiegel mancher Vitamine gegen Ende der Schwangerschaft oft suboptimal bis defizitär sind. Wer also eine optimale Versorgung sicherstellen möchte, fährt mit der Multivitamineinnahme in einer niedrigeren Dosierung, eventuell alternierend jeden zweiten oder dritten Tag weiter.

Muss eigentlich nach langjähriger Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit dem Risiko eines zu niedrigen Folsäurespiegels gerechnet werden?

Tönz: Diese Frage wurde früher oft diskutiert, weil bei Anwenderinnen von oralen Antikonzeptiva der Homocystein Spiegel leicht erhöht war. Mit den heute gebräuchlichen, niedrig dosierten hormonalen Kontrazeptiva ist dies nicht mehr der Fall. Man findet lediglich noch einen leicht erniedrigten Vitamin B₆- und -B₁₂- Spiegel, der aber bei ausgewogener Ernährung immer noch im Normbereich liegt. Wer also die Pille langfristig angewendet hat und sich gesund ernährt, braucht keine Spezialbehandlung, aber profitiert doch von einer FS-Prophylaxe, die auch die Zufuhr der anderen B-Vitamine optimiert. Dabei darf man nicht vergessen, dass Folsäure bei zu niedrigem B₁₂-Spiegel wirkungslos ist!

Besteht bei einem Multivitamin-Dragee mit 1 mg Folsäure die Gefahr einer Folsäure-Überdosierung in der Schwangerschaft?

Tönz: Eine Überdosierung ist nicht zu befürchten. Der «upper level» von 1 mg/Tag an zusätzlicher FS (d.h. ausser dem Nahrungsfolat) wird nicht überschritten. Diese Dosierung liegt in jenem Bereich, mit dem in der Ungarn-Studie die besten Resultate erreicht wurden. Ausserdem

bezieht sich dieser «upper level» auf die dauernde Zufuhr während des ganzen Lebens; das heisst, es handelt sich um eine Ernährungsempfehlung und nicht ein Limit für eine begrenzte Anwendung aus medizinischer Indikation. Bei FS-Mangel wurden früher 10 mg/Tag empfohlen, zur Sekundärprävention nach einem Kind mit NRD waren es 4 bis 5 mg. FS ist in diesem Dosisbereich auch für Schwangere beziehungsweise den Embryo nichttoxisch (wenn auch unphysiologisch!).

Unangenehme Folgen können hohe Dosierungen nur bei gleichzeitigem unerkanntem Mangel an Vitamin B₁₂ aufweisen: Liegt ein solcher vor (was bei jüngeren Menschen nur in den sehr seltenen Fällen einer echten Perniciosa oder bei strengen Veganern vorkommt, bei älteren jedoch relativ häufig ist), so kann durch eine hohe Folsäurezufuhr (≥ 5 mg) die Anämie geheilt werden, während die Neuropathie sich unter Umständen verschlechtert (so genannter Maskierungseffekt). Das Argument, dadurch die Diagnosestellung der B₁₂-Mangel-Neuropathie zu erschweren, ist heute überholt, denn es gibt relativ häufig B₁₂-Mangelzustände ohne Anämie. Die Ausschlussdiagnose B₁₂-Mangel-Neuropathie darf niemals aufgrund hämatologischer Befunde gestellt werden, sondern erfolgt durch Bestimmung des B₁₂-Gehaltes und weiterer biochemischer Parameter. Auch dieser bei älteren Menschen mögliche Maskierungseffekt ist somit ein Argument für die Kombination der FS mit Vitamin B₁₂ (und anderen Vitaminen).

Durch optimale Vorsorgeberatung können Gynäkologen und Gynäkologinnen viel zur Gesundheit von Frauen und ihrem (zukünftigen) Kind beitragen. Zu welchem Vorgehen bezüglich der Folsäureprophylaxe würden Sie den Kollegen und Kolleginnen in der Praxis raten?

Tönz: Die Hauptschwierigkeit ist, dass die Gynäkologen die Frauen meistens erst nach eingetretener Schwangerschaft sehen, also zu spät. Eine sofort einsetzende Folsäuregabe ergibt vielleicht noch einen Sinn, wenn diese innerhalb der ersten zehn Tage nach dem Ausbleiben der Regelblutung erfolgt. Am

24. Tag nach Konzeption ist das Neuralrohr verschlossen – oder bleibt für immer offen! Die guten Ratschläge beziehen sich dann also bereits auf das nächste Kind.

Sonst sollte die Präventionsempfehlung bei jeder sich bietenden Gelegenheit erfolgen, beispielsweise zusätzlich durch Auflage von Aufklärungsschriften im Wartezimmer. Obligat ist die Folsäuregabe bei einer präkonzeptionellen Beratung. Die Hinweis- und Aufklärungspflicht besteht natürlich auch für andere Ärzte, vor allem für Kinderärztinnen und -ärzte, die von jungen Müttern zwischen den Schwangerschaften häufiger konsultiert werden als Frauenärzte/innen.

Welche Ziele würden Sie weiterhin für die Schweiz gern realisiert sehen?

Tönz: Das Ziel unserer Bemühungen geht dahin, dass die Folsäure beziehungsweise Vitaminprophylaxe nicht in jedem Einzelfall durch den Arzt zu verordnen ist, sondern dass jede junge Frau aufgeklärt ist und die Prävention von sich aus durchführt. Damit werden vermehrt auch die Apotheker in die Beratungsfunktion involviert, denn sie sind es, die von ihren Kundinnen bei der Präparatewahl um Rat gefragt werden.

Ein Postulat für die Schweiz, das in einigen Ländern bereits realisiert ist: Im Beipackzettel oder (besser noch!) auf der Verpackung von Antibabypillen sollte der Hinweis stehen: «Beim Absetzen dieses Medikamentes auf Folsäuretablettchen umstellen!». Auf Druck der Ärzteschaft könnte dieses Vorgehen allenfalls auch in der Schweiz realisierbar sein.

Herr Prof. Tönz, wir bedanken uns für dieses Interview. ■

*Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Otmar Tönz
E-Mail: o.toenz@bluewin.ch*