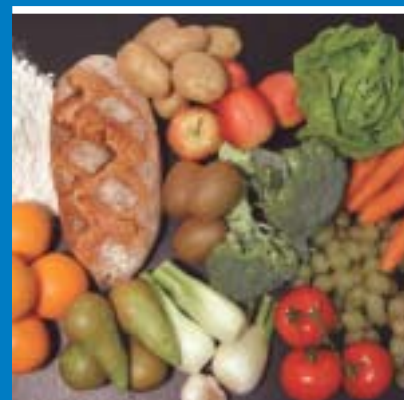


# **Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten**



**Bundesamt  
für Gesundheit**

# 1 Zusammenfassung

In der Schweiz treten jährlich etwa 80 Fälle von Neuralrohrdefekten (NRD) auf, von denen  $\frac{3}{4}$  nach einer Frühdiagnose abortiert werden und ca. 20 Kinder mit lebenslangen Behinderungen geboren werden. Seit den 60er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen der Folsäureversorgung und NRD vermutet. Zwischenzeitlich haben epidemiologische Untersuchungen weltweit gezeigt, dass mit einer perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung von 0.4 mg täglich die Mehrzahl dieser schweren Fehlbildungen verhindert werden kann.

1996 wurde vom BAG in Zusammenarbeit mit der EEK (damaliger Präsident: Prof. Tönz) und verschiedenen Fachgesellschaften Empfehlungen für den Einsatz von Folsäure zur Prävention von NRD herausgegeben. Sie besagten, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässigen Konzeptionsschutz sich mit folsäurereichen Lebensmitteln ernähren und zusätzlich 0.4 mg Folsäure täglich in Tablettenform einnehmen sollten.

Am 9. Oktober 1997 reichten NR Wiederkehr und Mitunterzeichner ein Postulat ein bezüglich der Prophylaxe von NRD mittels Beifügung von Vitamin B<sub>9</sub> (Folsäure) zu Getreidemehl. Das Postulat wurde vom Bundesrat entgegengenommen. Das BAG bearbeitete daraufhin in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin Zürich, insbesondere mit Frau PD Dr. Monika Eichholzer, verschiedene Fragen der Folsäureprävention, die in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten festgehalten sind.

Seit 1997 reichert ein Mühlenkonzern in der Westschweiz sämtliches Backmehl der gewerblichen Bäckereien mit Folsäure an. Und seit Januar 2000 bemüht sich die Folsäureoffensive Schweiz auf privatwirtschaftlicher Basis durch Beifügung von folatreichen Weizenkeimen in Form von Viogerm zu einzelnen Lebensmitteln die Folsäureversorgung in der Schweiz zu verbessern. Durch den Einfluss von Folsäure auf den Stoffwechsel von Homocystein, einem Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten, und auf bestimmte Krebsformen hat dieses Vitamin auch in der Prävention von Krankheiten Erwachsener bzw. älterer Menschen zusätzliche Bedeutung gewonnen.

Im September 2000 setzte die EEK eine Arbeitsgruppe «Folsäureprophylaxe» ein und übergab ihr den Auftrag, den aktuellen Wissensstand über die Rolle der Folsäure bei der Prävention von NRD aufzuzeigen, die derzeitige Folsäureversorgung und genetische Einflüsse auf den Bedarf zusam-

menzustellen, ein Massnahmenpaket zur Prävention von NRD (= Spina bifida) zu erarbeiten und einen entsprechenden Bericht zu erstellen.

## Die Arbeitsgruppe fasst ihre Stellungnahme wie folgt zusammen:

### Folate und Folsäure

Folate sind der Überbegriff für mehrere biologische Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter, die im französischen Schrifttum auch als Vitamin B<sub>9</sub> bezeichnet werden. Folate liegen in der Nahrung in Form von Monoglutamaten und Polyglutamaten vor, wobei Erstere sehr gut resorbiert werden (ca. 90%), während Letztere nur zu 20 bis 30% aufgenommen werden. Chemisch reine Folsäure (Pteroyl-Glutaminsäure = PGA) ist die stabilste Form des Vitamins, die zu fast 100% im Darm aufgenommen wird. Folsäure wirkt in den Körperzellen als Cofaktor für Enzyme, die Methylgruppen (Ein-Kohlenstoffeinheiten) für die Zellteilung, Zellneubildung und die Eiweiss- und Nukleinsäuren-Synthese übertragen.

Bei raschem Wachstum und Zellteilung ist der Bedarf erhöht. Folsäure spielt auch im Homocystein-Methionin-Stoffwechsel eine wichtige Rolle. An dessen Reaktionen sind auch die Vitamine B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub> beteiligt. Ein Mangel an Folsäure wie auch an Vitamin B<sub>12</sub> führt zu einer erhöhten Homocystein-Konzentration im Blutserum.

### Folsäureversorgung

Für die tägliche Folsäurezufuhr werden nach der Nährwertverordnung (NwV) 200 µg Folsäure/Folacin und nach den neuen gemeinsamen deutsch-österreichisch-schweizerischen Empfehlungen (D-A-CH) 400 µg Nahrungsfolat entsprechend 200 µg reiner Folsäure angegeben. Schwangere und Stillende benötigen 600 µg Nahrungsfolat. In der Nahrung kommen Folate/Folsäure v.a. im Gemüse vor, deren Konsum in der Schweiz allerdings noch unbefriedigend ist. Folsäure ist auch in hoher Dosis (20 mg) nicht schädlich, kann aber einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel maskieren, besonders bei älteren Leuten, weshalb oft eine gleichzeitige Gabe von Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> diskutiert

wird. Vitamin B<sub>12</sub> ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für NRD und kann ebenfalls wie Folsäure Homocystein im Blut senken. Folsäuremangel äussert sich besonders bei rasch teilenden Zellen, v.a. den Vorstufen der roten und weissen Blutzellen, und kann so zu Blutarmut (makrocytäre Anämie) sowie zu erhöhter Homocystein- und verminderter Methionin-Konzentration führen. Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann die gleichen Symptome zeigen. Die häufigste Ursache für einen Folsäuremangel ist die zu niedrige Zufuhr mit der Nahrung.

Über die Folatversorgung der Schweizer Bevölkerung liegen verschiedene Angaben vor, allerdings nur von kleinen Kollektiven. 1985/87 betrug der geschätzte tägliche Verbrauch\* von Folsäure 274 µg und 1994/95 305 µg. Studien bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen weisen auf eine suboptimale Versorgung hin. Bei 25- bis 35-jährigen ledigen Frauen im Kt. Zürich fand sich eine mittlere Aufnahme von 127 µg/Tag. Grössere Datenerhebungen, besonders auch über den Folsäuregehalt in den Erythrocyten (roten Blutzellen), fehlen.

Risikogruppen für eine ungenügende Folsäureversorgung und damit für Folsäuremangel sind Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen aus der sozialen Unterschicht, Migrantinnen, Raucherinnen und Patienten mit bestimmten Krankheiten, wie Darmkrankheiten oder Patienten mit speziellen Behandlungen wie Dialyse oder mit längerfristiger Einnahme bestimmter Medikamente (Zytostatika, Antiepileptika, Antimalariamittel). Genetisch bedingter funktioneller Folsäuremangel betrifft v.a. Mutationen im Bereich der Enzyme des Folsäurestoffwechsels, wie den Polymorphismus im Methylen-Tetrahydro-Folsäure-Reductase-(MTHFR-)Gen, die so genannte C677T-Variante, die weltweit in 4 bis 23% der Bevölkerung vorkommt, in Basel nachgewiesenermassen in 16%.

## Neuralrohrdefekte

Spaltdefekte oder unvollständiger Verschluss des Neuralrohrs (Rückenmark) sind in der Kinderheilkunde seit langem bekannte Missbildungen. Für die normale Entwicklung des Neuralrohrs und dessen vollständigen Verschluss in den ersten 28 Tagen der Schwangerschaft ist Folsäure notwendig. Der genaue pathogenetische Mechanismus des fehlenden Neuralrohrverschlusses durch einen Folsäuremangel ist noch unklar. Neuralrohrdefekte (NRD) sind heterogene Fehlbildungen, die sich als Spina bifida (Meningocele, Myelomeningocele) und Anencephalie äussern

können. Die Inzidenz von NRD ist sowohl zwischen einzelnen Ländern wie auch innerhalb eines Landes unterschiedlich und liegt zwischen 1 bis 5‰. In der Schweiz ist die Häufigkeit im untern Bereich und liegt bei 1‰. Ca. 70% der betroffenen Feten werden intrauterin früh erfasst und abortiert (Angaben aus Lausanne, leider fehlt ein gesamtschweizerisches Register), und es werden etwa 20 Kinder mit NRD pro Jahr geboren. Daten der letzten Jahre zeigen eine nur wenig veränderte Häufigkeit. Dies macht deutlich, dass die bisherigen Bemühungen um eine Prävention bei uns noch nicht gegriffen haben. Das Wiederholungsrisiko für NRD in einer Familie oder deren Verwandtschaft ist um ein Mehrfaches höher und liegt bei 3 bis 5%. In 95% der Familien mit Kindern mit NRD ist nur ein Kind der Familie betroffen und 70% sind Erstgeborene.

Auch die Häufigkeit weiterer Fehlbildungen wie solche des Herzens, der Harnwege und Gliedmassen wie auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten scheinen durch vermehrte Folsäurezufuhr reduziert werden zu können. Ein Einfluss auf die Entstehung des Down-Syndroms ist vorderhand noch spekulativ. Der Folsäurestatus der Mutter während der Schwangerschaft ist auch mit dem Auftreten von Leukämien und gewissen Tumoren im späteren Kindesalter korreliert. Nur bei einem Teil der Mütter mit NRD-Kindern war der Folsäuregehalt im Blut (Serum) vermindert, bei andern bestand kein eigentlicher Folsäuremangel. Es scheint deshalb eher eine Störung im Folsäurestoffwechsel dieser Mütter vorzuliegen, der durch eine vermehrte Folsäurezufuhr überbrückt werden kann. Ein besserer Indikator scheint der Folsäuregehalt in den Erythrocyten (ECF) zu sein, der ein Marker für die langfristige Folsäureversorgung darstellt. Ein ECF-Wert von > 400 µg/l wäre ein anzustrebender Wert, bei dem das Risiko für NRD deutlich gesenkt werden könnte. Interventionsstudien mit verschiedenen Folsäureangeboten in der Nahrung haben gezeigt, dass solche Werte nur durch Folsäuresupplemente in Form von Tabletten oder mit angereicherten Lebensmitteln zu erreichen waren. Vermutet wird eine Störung beim Enzym Methioninsynthase, das auch Vitamin B<sub>12</sub> als Cofaktor benötigt. Mütter von Kindern mit NRD weisen im Durchschnitt höhere Homocystein-Werte auf. Homocystein gilt als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten wie Koronarsklerose, Herzinfarkt und Hirnschlag. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem Homocystein und kardiovaskulärer Mortalität bestätigt. Durch Einnahme von 0.5 bis 5 mg Folsäure

\* Verbrauch = Produktion ± Veränderungen des Vorrats – Exporte + Importe pro Kopf der Bevölkerung.  
Diese Werte sagen nichts aus über die Ernährungsversorgung des Einzelnen.  
Sie erlauben Langzeittrends aufzuzeigen (4. Schweizerischer Ernährungsbericht)

konnte das Serum-Homocystein signifikant gesenkt werden; in epidemiologischen Studien war eine hohe Folsäureeinnahme mit einem verminderten Herzinfarktrisiko verbunden. Tierexperimentelle und epidemiologische Studien zeigten ebenso, dass eine höhere Folsäureversorgung mit einem signifikant verminderten Risiko für Krebskrankheiten assoziiert war, insbesondere für das Dickdarmkarzinom und das Alkohol-assoziierte Mammakarzinom. Eine allgemeine Verbesserung der Folsäureversorgung könnte also für weite Bevölkerungskreise von Nutzen sein.

### **Prävention von NRD mit Folsäure und Verbesserung der Folsäureversorgung**

Wie soll eine Prävention von NRD mit Folsäure erfolgen, welche gleichzeitig auch für weite Bevölkerungskreise einen gesundheitlichen Gewinn bringen und niemandem schaden würde? Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten, die Folsäureversorgung zu verbessern: die vermehrte Einnahme folatreicher Lebensmittel, der Konsum von folatangereicherten Lebensmitteln und die Einnahme von Folsäuresupplementen als Einzel- oder Multivitaminpräparat. Zur primären Prävention von NRD wird eine zusätzliche tägliche Zufuhr von 0.4 mg Folsäure empfohlen. Leider ist es nicht möglich, eine solche Menge mit einer gesunden abwechslungsreichen Kost zu erreichen. So wird denn auch bisher allen Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden möchten oder könnten, d.h. allen Frauen ohne zuverlässigen Konzeptionsschutz, empfohlen, sich mit folsäurereichen Lebensmitteln zu ernähren und zusätzlich 0.4 mg Folsäure pro Tag in Form von Vitaminpräparaten einzunehmen. Die Umsetzung dieser Empfehlungen hat aber bisher kaum Früchte getragen, d.h. die Praktikabilität der individuellen Folsäuresupplementierung ist limitiert. Sie setzt eine bewusste Entscheidung und damit gute Kenntnisse und eine hohe Motivation voraus. Ausserdem ist die individuelle Vorsorge für viele Leute mit einem doch beachtlichen finanziellen Aufwand verbunden. Es wären dazu teure Aufklärungskampagnen notwendig. Dies hat zwar im Ausland zu deutlicher Verbesserung des Wissens und Verhaltens der Zielpopulation geführt. 40 bis 50% der Schwangerschaften sind ungeplant, eine rechtzeitige Supplementierung (4 Wochen vor der Konzeption) ist somit nicht zu erreichen. Die Zugabe von Folsäure zu bestimmten Lebensmitteln wird in der Schweiz

durch die Folsäureoffensive propagiert. Sie ist in den meisten Fällen niedrig dosiert, freiwillig und quantitativ nicht in der Lage, NRD zu verhüten. Zur Erreichung der notwendigen präventiven Folsäuredosis sind weiterhin Supplemente in Form von Vitaminpräparaten einzunehmen. Eine wirklich effektive, bevölkerungsweit wirksame Prävention von NRD ist nur durch die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure möglich. Zusätzlich sind damit auch weitere gesundheitspräventive Wirkungen im Bereich der Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedener Krebsformen zu erwarten. In verschiedenen Ländern wird bereits eine Anreicherung von Getreidemehl mit Erfolg praktiziert. In der Schweiz würde eine Anreicherung des Backmehles mit 3 mg Folsäure pro kg Mehl bei einer täglichen Mehlaufuhr von 140 g (hauptsächlich über Brot) zu einer durchschnittlichen zusätzlichen Folsäurezufuhr von 275 µg Folsäure pro Tag (Männer ca. 300 µg, Frauen ca. 250 µg) führen. Eine Anreicherung würde maximal 2 Rappen pro Person und Jahr kosten und wäre damit die effizienteste, sicherste, billigste und einfachste Lösung. Mit einer Gesamtsumme von ca. CHF 120 000.– pro Jahr könnten in der Schweiz so 30 bis 40 Kinder mit Neuralrohr-Fehlbildungen bzw. Aborte verhindert werden. Eine obligate Anreicherung würde aber rechtliche Änderungen bedingen und ähnlich dem Jodzusatz in Lebensmitteln (Brot, Käse etc.) die Selbstbestimmung des Konsumenten etwas einschränken. Im Rahmen der viel zitierten Solidarität wäre aber zu erwarten, dass eine zivilisierte Gesellschaft sich als Ganzes für die Gesundheit ihrer Kinder verantwortlich fühlt. Was sich beim Jod als erfolgreiche Präventionsmassnahme auswirkte, sollte auch bei der Folsäure möglich sein.

### **Anreicherung mit Vitamin B<sub>12</sub>**

Vitamin B<sub>12</sub> ist ein unabhängiger Risikofaktor für Neuralrohrdefekte und senkt das Plasma-Homocystein, das als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten bekannt ist. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Folsäure in höheren Dosen Vitamin B<sub>12</sub> zum limitierenden Faktor im Homocystein-Stoffwechsel wird. Deshalb wird bei der Anreicherung mit Folsäure auch eine gleichzeitige Zugabe von B<sub>12</sub> diskutiert und in einzelnen Ländern bereits praktiziert. Aus den genannten Gründen empfiehlt sich auch für die Schweiz eine zusätzliche Anreicherung mit Vitamin B<sub>12</sub>.

## Schlussfolgerung und Massnahmen

Aus unseren Überlegungen lassen sich nach fast einstimmiger und meist übereinstimmender Ansicht der Mitglieder der Arbeitsgruppe die folgenden Schlussfolgerungen und Massnahmen formulieren:

- 1 Für die normale Entwicklung des Neuralrohrs und anderer Organe in der Frühschwangerschaft ist Folsäure notwendig. Eine tägliche zusätzliche Zufuhr von 0.4 mg Folsäure während mindestens 4 Wochen vor der Konzeption und in den ersten 12 Schwangerschaftswochen kann das Risiko für NRD wesentlich verringern. Auch das Risiko für andere Fehlbildungen wird reduziert.
- 2 Alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz sollten deshalb täglich 0.4 mg Folsäure zusätzlich zur Nahrung einnehmen. Dies kann in Form von Vitaminpräparaten oder durch Einnahme Folsäure-angereicherter Lebensmittel erfolgen. Eine natürliche gesunde Ernährung bietet diese präventiv notwendige tägliche Menge an Folsäure nicht an.
- 3 Leider haben die bisherigen Empfehlungen kaum Erfolg gezeigt, und die Folsäureversorgung ist nach wie vor ungenügend. Zahlreiche Schwangerschaften sind ungeplant, sodass eine gezielte Folsäurezufuhr in der entscheidenden Zeit nicht möglich ist. Nur eine verbindliche Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure ist in der Lage, alle Frauen mit einem Risiko für NRD zu erfassen. Zur Anreicherung mit Folsäure ist das Backmehl am geeignetsten, wie Erfahrungen im Ausland gezeigt haben. Eine Anreicherung von Backmehl ist zudem die sicherste, billigste und effektivste Massnahme zur Prävention von NRD. Eine Anreicherung mit 3 mg Folsäure pro kg Mehl würde bei einem durchschnittlichen Mehlkonsum von 140 g/Tag eine zusätzliche Zufuhr von 275 µg Folsäure bewirken.
- 4 Vitamin B<sub>12</sub> hat eine unabhängige prophylaktische Wirkung für NRD und senkt ebenfalls wie Folsäure Homocystein im Blut. Es wird bei höherer Folsäurezufuhr sogar zum limitierenden Faktor des Homocystein-Stoffwechsels und deshalb als ergänzende Zugabe zur FS-Prophylaxe für NRD und Herz-Gefäss-Krankheiten empfohlen. Eine Zugabe von 10 µg

pro kg Mehl würde eine zusätzliche tägliche Zufuhr von ca. 1 µg bedeuten. Damit könnte auch einem Mangel an B<sub>12</sub> bei der älteren Bevölkerung – nicht aber bei einer echten perniziösen Anämie – vorgebeugt werden.

- 5 Die Anreicherung des Mehls mit Folsäure und B<sub>12</sub> würde der gesamten Bevölkerung grosse gesundheitlich-präventive Vorteile bringen. Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> senken ein erhöhtes Homocystein im Blut, einen Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten. Es gibt ebenfalls Hinweise, dass Folsäure das Risiko für verschiedene Krebsformen vermindert. Nachdem die Schweiz als erste Nation die Jodprophylaxe und später auch die Fluorprophylaxe erfolgreich umsetzte, wäre ein Abseitsstehen bei der Folsäureprophylaxe kaum verständlich.
- 6 Wirkung und Erfolg einer Folsäureanreicherung müssen wissenschaftlich begleitet und evaluiert werden.

## Folgende Massnahmen werden vorgeschlagen:

- Aus wissenschaftlich-medizinischen und gesundheitspräventiven Gründen ist das in Art. 135 und 136 der LMV umschriebene Backmehl mit 3 mg Folsäure und 10 µg B<sub>12</sub>/kg Mehl anzureichern, und zwar auf einer verbindlichen Basis. Dies ergibt eine zusätzliche tägliche Zufuhr von 275 µg Folsäure und ca. 1 µg B<sub>12</sub> pro Person.
- Die unkontrollierte Anreicherung anderer Lebensmittel mit Folsäure soll in Zukunft neu überdacht werden.
- Die dazu notwendigen rechtlichen Grundlagen sind einzuleiten.
- Die Bevölkerung ist über die vorgesehenen Massnahmen zu informieren.
- Die notwendigen Grundlagen für die wissenschaftliche Begleitung und Überprüfung der Folsäureanreicherung sind zu erarbeiten.
- Bis zur Umsetzung der empfohlenen Massnahmen sind die bisherigen Empfehlungen für eine Prophylaxe von NRD weiterhin zu propagieren und nach deren Umsetzung neu zu formulieren.

**Nachtrag**

In einer nach Fertigstellung des Berichts erschienenen Publikation wurde Plasma-Homocystein auch als Risikofaktor für Demenz und Alzheimer erkannt. Bei 1092 Personen der Framingham-Studie (667 Frauen, 425 Männer, durchschnittliches Alter 76 Jahre), die zu Beginn der Studie frei von Demenz und Alzheimer waren, wurde die Beziehung des Plasma-Homocysteins zu Beginn und nach 8 Jahren mit dem Auftreten dieser 2 Alterskrankheiten verglichen. Dabei ergab sich, dass Plasma-Homocystein ein starker, unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Demenz und Alzheimer ist.

*(Seshadri S et al. N Engl J Med 2002; 346 : 476 bis 483.)*