

Neuralrohrdefekte

Das Veto gegen Folsäure im Mehl sollte überdacht werden

Um die Rate an Neuralrohrdefekten zu senken, ist es in vielen Ländern schon lange üblich, Nahrungsmittel mit Folsäure anzureichern. Hierzulande wurde dem jedoch erneut eine Absage erteilt. Es gibt aber Kritik an dieser Entscheidung.

Im September 2017 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) eine Stellungnahme zum Thema Sicherheit der Folsäureanreicherung auf Bevölkerungsebene veröffentlicht (1). Sein Fazit lautete:

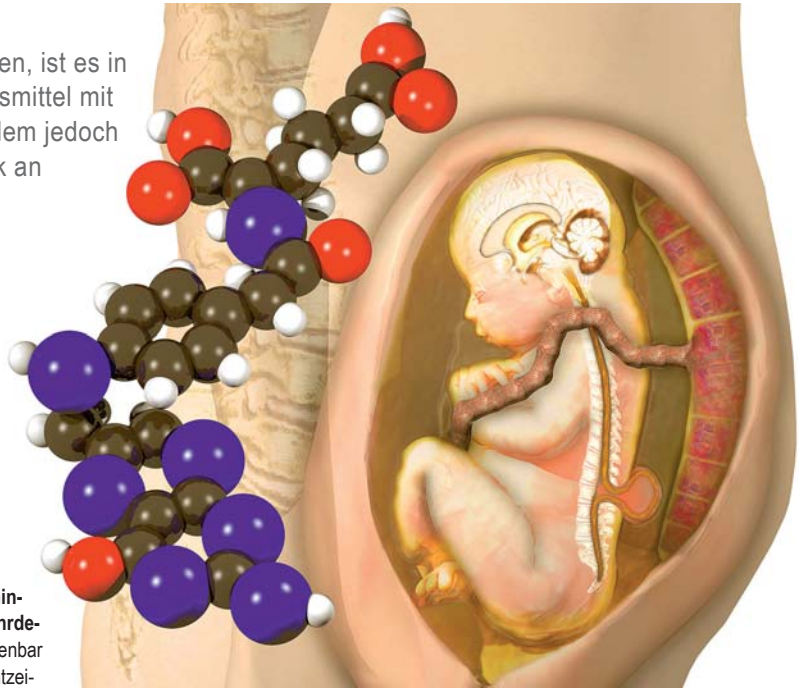
- Die Mehrheit der in Deutschland lebenden Bevölkerung ist sehr gut mit Folat versorgt.
- Wegen der „möglichen“ gesundheitlichen Risiken für ältere Menschen und solche mit bestimmten genetischen Prädispositionen ist eine flächendeckende Mehlanreicherung derzeit nicht zu empfehlen.

Zum gleichen Zeitpunkt (Juli 2017) kommt das englische Scientific Advisory Committee on Nutrition zu einer ganz anderen Einschätzung als das BfR und empfiehlt eine obligatorische Folsäureanreicherung (2). Dieser Widerspruch muss zu denken geben. Der vorliegende Kommentar möchte entscheidende Schwachstellen der BfR-Stellungnahme aufzeigen, um eine besser informierte Entscheidung politischer Entscheidungsträger zu ermöglichen.

Folsäure ist echte Prophylaxe

In frühen Beobachtungsstudien ging die Einnahme von folsäurehaltigen Multivitaminpräparaten während der Schwangerschaft mit einem verminderten Risiko für Neuralrohrdefekte (NTDs) bei den Neugeborenen einher. Die ursächliche Rolle des Folatmangels bei NTDs belegten dann randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs). Die frühesten doppelblind kontrollierten Studien hierzu wurden in den 1990er-Jahren veröf-

Folsäure verhindert Neuralrohrdefekte, aber offenbar nur, wenn rechtzeitig ausreichend hohe Folatspiegel erreicht werden. Nach einem positiven Schwangerschaftstest ist es dafür bereits zu spät.



fentlich. Die erste Studie des British Medical Research Council liegt über 26 Jahre zurück und hat 4 mg/Tag Folsäure gegen eine Mischung aus 7 anderen Vitaminen als Kontrollgruppe getestet (3). In der Folsäuregruppe war die Zahl der Neuralrohrdefekte um 72 % geringer.

In einer ungarischen RCT erhielten die Teilnehmerinnen entweder 800 µg/d Folsäure oder Multivitamine ohne Folsäure in der Kontrollgruppe (4). Die Studie hat gezeigt, dass alle NTDs im Folsäurearm gegenüber 6 Fällen im Multivitaminarm verhindert wurden ($p = 0,029$). Zwar ist die niedrigste Folatdosis zum optimalen Schutz gegen NTD nie ermittelt worden. Allerdings zeigen Erythrozytenfolat-Spiegel (RBC-Folat) von bis zu 1 400 nmol/L eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Je höher die Konzentration dieses Langzeitmarkers, umso niedriger ist das Risiko (5).

Aufgrund der nachgewiesenen Wirkung zur Vorbeugung dieser

schweren Geburtsfehler wird allen Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft mindestens 0,4 mg (400 µg) Folsäure pro Tag einzunehmen.

Freiwillig funktioniert es nicht

Erfahrungen aus anderen Ländern wie den USA, Kanada, England, Ungarn und den Niederlanden haben jedoch gezeigt, dass die Mehrheit der Frauen in der Zielgruppe keine Nahrungsergänzungsmittel einnimmt. Damit ist nicht gewährleistet, dass sie in der kritischen Periode der Frühschwangerschaft ausreichend hohe Spiegel aufweisen.

Deshalb begannen die USA und Kanada bereits 1998 damit, Grundnahrungsmittel (Mehl, Nudeln) mit einer geringen Menge Folsäure anzureichern. Dies gewährleistet pro Kopf und Tag eine zusätzliche Zufuhr von im Mittel 120 µg Folsäure. Weltweit geschieht dies auf ähnliche Weise in fast 100 Ländern.

Diese Maßnahmen haben dazu geführt, dass das Risiko für Neuralrohrdefekte um circa 50 % reduziert werden konnte (6). Aus gesundheitspolitischer Sicht ist die Anreicherung mit Folsäure evidenzbasiert und die erfolgreichste und kosteneffektivste Strategie, um das NTD-Risiko zu senken. Daher empfiehlt auch die International Teratology Society, dass weltweit alle Regierungen die obligatorische Folsäureanreicherung implementieren, um die Menschen mit etwa 150 µg Folsäure zusätzlich pro Tag zu versorgen (7).

Blutspiegel bei Frauen zu niedrig

Da allein durch Anreicherung nicht alle Frauen profitieren (abhängig vom jeweiligen Ausgangswert), wird darüber hinaus empfohlen, dass alle Frauen weiterhin vor und während der ersten Schwangerschaftsmonate 400 µg/Tag Folsäure supplementieren, um das Risiko noch weiter zu reduzieren. Im Jahr 2015 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen Schwellenwert für optimales RBC-Folat bei jungen Frauen festgelegt, um NTDs auf Bevölkerungsebene zu verhindern (8). Die empfohlene niedrigste RBC-Folat-Konzentration ist 906 nmol/L. Das Risiko ist am geringsten, wenn das RBC-Folat über dieser Schwelle liegt beziehungsweise wenn der Populationsmittelwert bei circa 1 200 nmol/L liegt.

Eine obligatorische Folatanreicherung gibt es zurzeit in Deutschland nicht. Die freiwillige Anreicherung ist erlaubt, wird aber weder kontrolliert noch überwacht und reicht offenbar nicht aus, um den Folatstatus der Zielgruppe (junge Frauen) zu verbessern.

Die geschätzten jährlichen Geburten mit NTDs in Deutschland liegen bei circa 1 000. Mindestens 500 davon ließen sich durch Verbesserung der Folatversorgung verhindern. Die geschätzten lebenslangen medizinischen Behandlungskosten für Neugeborene mit Spina bifida belaufen sich hierzulande auf mindestens 33 Millionen Euro/Jahr (9). Nur 19 von 198 deutschen Frauen, die an einer Supplementierungsstudie teilgenommen haben, hatten ausreichend hohe Blut-Folat-Konzentrationen, um das Risiko von NTD senken zu können,

sollten sie in den nächsten Wochen schwanger werden (10). Mehrere Studien bestätigen dies (11–13).

Laut WHO ist für die NTD-Risikoabschätzung statt des Serumfolats das RBC-Folat besser geeignet. Laut einer Publikation des BfR liegt das RBC-Folat bei deutschen Frauen im gebärfähigen Alter (19–49 Jahre) bei circa 500 nmol/L (Median). Das ist circa 50 % niedriger als der niedrigste Schwellenwert, der zum Schutz vor Geburtsfehlern von der WHO empfohlen wird (> 906 nmol/L). Wenn unter diesen Bedingungen 400 µg/Tag Folsäure supplementiert wird, brauchen Frauen rund 3 Monate, um den Zielbereich zu erreichen.

Ein Schwerpunkt der BfR-Stellungnahme war die Befürchtung einer Erhöhung des Krebsrisikos bei Überschreitung der oberen tolerierbaren Folsäuregrenze (UL = 1 mg/Tag). Wissenschaftler haben kürzlich

Die Folatspiegel liegen bei deutschen Frauen im gebärfähigen Alter 50 % unter dem niedrigst notwendigen Wert.

die Argumente des US Instituts of Medicine, die zur Festlegung des UL führten, infrage gestellt (14, 15). Der UL beinhaltet zudem einen 5-fachen Sicherheitsfaktor: Die niedrigste Aufnahme, bei der eine Nebenwirkung beobachtet wurde, war 5 mg. Der UL wurde ursprünglich – und scheinbar irrtümlich – festgelegt, um vor einer Maskierung des Vitamin-B-12-Mangels durch hohe Folsäuregaben zu schützen.

Vorteile für die übrige Bevölkerung

Diese denkbare Maskierung war überdies der einzige Grund für die Einführung eines Folsäure-UL. Für die Bewertung des rein theoretischen Krebsrisikos ist dieser jedoch nicht vorgesehen. Denn gerade im Hinblick auf Verzerrungen in Studien über Krebs und Vitamine ist die Kausalitätsfrage hoch umstritten (16).

Das BfR als Bundesbehörde soll eine unabhängige wissenschaftliche Bewertung, Erforschung und offene Kommunikation von Gesundheitsrisiken gewährleisten. Dies erfordert einen transparenten Evaluierungsprozess, der ein Nachvollziehen der

Ergebnisse erlaubt. Als Grundlage hierfür gelten zum Beispiel die von der Arbeitsgruppe Bewertung, Entwicklung und Evaluierung von Empfehlungen (GRADE) aufgestellten Kriterien, die diese Stellungnahme aufgrund ihrer schwerwiegenden methodischen Mängel nicht einhält (17). Zu keinem Zeitpunkt wurde einschlägig ausgewiesenen Wissenschaftlern die Gelegenheit eingeräumt, ihre Einwände vorzubringen.

Dazu zählen unter anderem die selektive und unvollständige Literaturrecherche und das hohe Risiko einer Verzerrung in der ausgewählten Literatur, das nicht diskutiert wurde. Die Kosten-Nutzen-Analyse ist unvollständig (siehe nachfolgenden Bericht) und diskutiert auch keine ethischen Aspekte. Ein aktueller Review kommt bei der Abwägung zu dem eindeutigen Ergebnis, dass die Vorteile deutlich überwiegen (18). Nicht vergessen werden sollten auch

jene Vorteile, die sich auf die übrige Bevölkerung und nicht nur auf die Vorteile für die Embryonalentwicklung ergeben, etwa die Verminderung des Schlaganfallrisikos (19).

Somit liegt den Entscheidungsträgern nicht die vollständig verfügbare Evidenz vor. Die Autoren halten daher auch im Namen des AK Folsäure und Gesundheit eine Reevaluation der vorhandenen Studien und eine Bewertung der Evidenzhierarchie nach anerkannten wissenschaftlichen Standards für geboten.

Prof. (apl.) Dr. rer. med. Rima Obeid
Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Prof. em. Dr. med. vet. Klaus Pietrzik
Institut für Ernährung- und Lebensmittelwissenschaften Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Dieser Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit/2718
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 27–28/2018, zu:

Neuralrohrdefekte

Das Veto gegen Folsäure im Mehl sollte überdacht werden

Um die Rate an Neuralrohrdefekten zu senken, ist es in vielen Ländern schon lange üblich, Nahrungsmittel mit Folsäure anzureichern. Hierzulande wurde dem jedoch erneut eine Absage erteilt. Es gibt aber Kritik an dieser Entscheidung.

Literatur

1. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Nutzen-Risiko-Abwägung einer flächendeckenden Anreicherung von Mehl mit Folsäure. Stellungnahme Nr. 027/2017 des BfR vom 13. Sept. 2017. DOI 10.17590/20170913-100236. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/nutzen-risiko-abwaegung-einer-flaechendeckenden-anreicherung-von-mehl-mit-folsaeure.pdf> (last accessed on 28 June 2018).
2. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN): Update on folic acid. July 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637111/SACN_Update_on_folic_acid.pdf (last accessed on 28 June 2018).
3. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.
4. 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.
5. 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.
6. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R: Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013; 16: 901–11.
7. Smith MA, Lau C: A resolution on folic acid fortification. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103: 1–2.
8. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 421–3.
9. Obeid R, Pietrzik K, Oakley GP Jr, Kancharla V, Holzgreve W, Wieser S: Preventable spina bifida and anencephaly in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103: 763–71.
10. Obeid R, Schon C, Wilhelm M, Pietrzik K, Pilz S: The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr* 2017. doi: 10.1007/s00394-017-1461-8.
11. 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.
12. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, Pietrzik K: Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 473–8.
13. Mensink, GB, Weissenborn, A, Richter A: Folatversorgung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2016; 1 (2): DOI 10.17886/RKI-GBE-2016-034.2.
14. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C: Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev* 2018; 39: 2.
15. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Chapter 8: Folate. Washington (DC): National Academies Press (US) 1998; 196–305.
16. Obeid R, Pietrzik K: Smoking, B Vitamins, and Lung Cancer: The Chicken or the Egg Causality Dilemma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 626–7.
17. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al.: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726–35.
18. von Gool JD, Hirche H, Lax H, et al.: Folic acid and primary prevention of neural tube defects. A review. *Reprod Toxicol* 2018. pii: S0890-6238(18)30119-9.
19. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al.: Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2570–84.