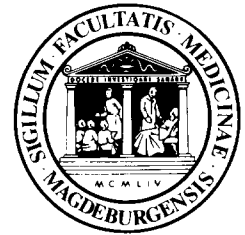


### Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Leiterin: Dr. med. Simone Pöttsch

Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg



An die  
Mitglieder der Arbeitsgruppe  
„Folsäure für dich - mein Kind“



e-mail Sekretariat: marion.haase@med.ovgu.de  
URL: <http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zkh/mz>  
URL: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com>

Ihr Zeichen, Ihre Nachricht vom

Unsere Zeichen  
Pö.

Hausapparat  
Tel. +49 391 67-14174  
Fax +49 391 67-14176

Datum  
28.02.2008

## Protokoll

### Sitzung der AG „Folsäure für dich - mein Kind“

Termin: 19.02.2008 14.00 - 16.30 Uhr

Ort: Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt  
an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg, Raum 347

anwesend:

Frau Benecke	Hebammenverband Sachsen-Anhalt
Frau PD Dr. Dierkes	Institut für Klinische Chemie
Frau Dölle	TK-Landesvertretung Sachsen-Anhalt
Frau Dröscher	Universitätskinderklinik Magdeburg
Frau Dr. Heinrich	Apothekerkammer Sachsen-Anhalt
Frau Dipl. oec. troph. Heinz	Institut für Klinische Chemie
Frau Dr. Hoyer-Schuschke	St. Marienstift Magdeburg / FBM
Frau Dipl.-Ges.wirtin Köhn	Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Frau Dr. Pöttsch	Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Herr Prof. Dr. Seewald	Hochschule Anhalt (FH)
Herr Dr. Seliger	Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara

entschuldigt:

Frau Dipl. oec. troph. Aronica  
Herr Dr. Gunkel  
Herr Prof. Dr. Steinbicker



**Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt**  
gefördert vom Ministerium für Gesundheit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt

#### Ansprechpartner:

**Dr. med. S. Pöttsch**  
Ärztliche Leiterin  
- (0391) 6714173  
**Dr. med. J. Hoyer-Schuschke**  
Wiss. Mitarbeiterin  
- (0391) 6714175  
**Dipl.-Ing. D. Götz**  
Informationsverarbeitung  
- (0391) 6714189  
**Dipl.-Ges.wirtin A. Köhn**  
Mitarbeiterin Dokumentation  
und Organisation  
- (0391) 6714190  
**C. Vogt**  
Dokumentation  
- (0391) 6714177  
**M. Haase**  
Sekretariat  
- (0391) 6714174

Mitgliedschaften:



## **TOP 1 - Begrüßung**

Frau Dr. Pötzsch begrüßt die Anwesenden der Arbeitsgruppe „Folsäure für dich - mein Kind“ und stellt Herrn Dr. Seliger aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara in Halle vor. Er tritt als gynäkologischer Vertreter die Nachfolge von Herrn Prof. Dr. Ahrendt in der Arbeitsgruppe an und nimmt ab sofort an den Sitzungen der Arbeitsgruppe „Folsäure für dich - mein Kind“ teil.

## **TOP 2 - Arbeitskreis Folsäure & Gesundheit**

Am 06. Dezember 2007 fand die letzte Jahressitzung / Mitgliederversammlung des [Arbeitskreises Folsäure & Gesundheit](#) in Frankfurt a. M. statt. Bevor Frau Dr. Pötzsch über die Inhalte dieser Sitzung berichtet, stellt sie den Arbeitskreis und deren Mitglieder kurz vor (Vorsitzender ist Prof. Dr. Koletzko, die Mitglieder setzen sich z. B. aus Vertretern der Medizin, verschiedener medizinischer bzw. ernährungswissenschaftlicher Gesellschaften/ Einrichtungen und der Industrie zusammen, als Gäste sind das Bundesministerium für Gesundheit und das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz vertreten).

### **Vorstellung von aktuellen Studien zu Folsäure und Darmkrebs bzw. Kolonkarzinomen:**

Durch die verbesserte Versorgung mit Folsäure ist die Neuentstehungsrate von Kolonkarzinomen reduziert; bei prä-existentem Karzinom kann eine hohe Gabe von Folsäure das Wachstum maligner Zellen möglicherweise fördern, während eine Unterversorgung das Wachstum hemmen kann. In den USA und Kanada kam es nach der Einführung der Folatanreicherung von Mehl zu keiner Abnahme, aber auch zu keinem Anstieg der Häufigkeit von Kolonkarzinomen. In Australien und Neuseeland bzw. England/Irland soll ebenfalls eine Anreicherung von Mehl erfolgen, auf Grund der aktuellen Diskussion um die Karzinomproblematik wird dies nun jedoch erneut geprüft.

### **Aktuelle politische Entwicklung:**

Der Vorsitzende der Gesellschaft für Humangenetik, Herr Prof. Schwinger, schrieb einen Brief an Herrn Bundesminister Seehofer, um auf die Problematik Folsäure und Neuralrohrdefekte aufmerksam zu machen. Laut Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gibt es keine aktuelle Veranlassung bezüglich dieser Problematik. In der Antwort wurde darauf verwiesen, dass Frauen auch bei geringfügiger Anreicherung supplementieren müssten und auf die Empfehlungen des BfR und die Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (Veröffentlichung voraussichtlich im April 2008) hingewiesen. Es wurde mitgeteilt, dass das BMELV in diesem Jahr eine Folsäure-Aufklärungskampagne bei Ärzten und Apothekern - nicht bei Schwangeren! - starten wird. Frau Dr. Heinrich bat um Übermittlung der Kontaktdaten des AK Folsäure & Gesundheit. Hier könnte angefragt werden, ob ein Vertreter der Apothekerschaft ggf. Mitglied im AK, in Anbetracht der geplanten Aktivitäten des BMELV, werden könnte.

### **Treffen der Flour Fortification Initiative (FFI):**

In November 2007 fand ein Treffen der Flour Fortification Initiative (FFI) in Brüssel statt, um über Strategien zur Anreicherung von Mehl u. a. mit Folsäure zu beraten. Insgesamt nahmen 45 Personen (darunter zwei Vertreter der deutschen Mehlinindustrie) an diesem Treffen teil, die alle grundsätzlich die Anreicherung mit Folsäure befürworten. Als Ziele dieser Arbeitsgruppe sind die Etablierung einer Europäischen Expertengruppe und die Zusammenarbeit mit der EU und der WHO definiert. Weiterhin soll die FFI als Ansprechpartner für politische Entscheidungsträger fungieren. Aktuelle Informationen dieser Initiative können unter <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/index.php> abgerufen werden.

### **Marktaktivitäten:**

Der Vertreter der Südsalz GmbH berichtete, dass der Absatz von Salz leicht rückläufig ist (um 5 %) und der Absatz des von mit Folsäure angereicherten Salzes von 5 auf 6 % (vom Gesamtumsatz) gestiegen ist.

Durch Appelle an die großen Handelsketten könnte eine weitere Absatzsteigerung von folsäurehaltigem Salz erreicht werden. Nach der Sitzung wurde Kontakt zu LiDL aufgenommen und für Grundnahrungsmittel, die mit Folsäure angereichert sind, geworben. Ein Gespräch mit dem Management bezüglich der Aufnahme solcher Produkte in das LiDL-Sortiment ist für März 2008 geplant.

### **PR des Arbeitskreises:**

Im vergangenen Jahr wurden Vortragsmaterialien für die Lehrtätigkeit und Ernährungsberatung erstellt, die zum Download auf der Homepage des Arbeitskreises zur Verfügung stehen bzw. als CD erhältlich sind, Pressemitteilungen herausgegeben und ein interaktiver Folsäure-Berater online gestellt. Aktuell wird eine Basispressemappe gedruckt und Vortragsmaterialien für Landfrauen und Hebammen erarbeitet.

### **Resümee der Arbeit des AK innerhalb der letzten Jahre (Pöttsch):**

Innerhalb des AK Folsäure & Gesundheit wird von den Mitgliedern momentan wahrgenommen, dass von gesundheitspolitischer Seite keine relevanten Aktivitäten zur Verbesserung der Folsäureversorgung der Bevölkerung laufen bzw. zeitnah geplant und umgesetzt werden. Innerhalb der letzten drei Jahre haben sich bis auf Absichtserklärungen (z. B. Bundesratsbeschluss) keine konkreten Aktivitäten erkennen lassen. Dies wird als sehr unbefriedigend gesehen, da die internationalen Erfahrungen zur Folsäureanreicherung aktuell insbesondere zu den Neuralrohrdefekten vorliegen und die positiven Effekte eindeutig überwiegen. Die Erfahrungen der Mitglieder des AK zu verschiedensten Informationskampagnen, die in den letzten Jahren letztendlich sehr zeit- und kosteneffektiv waren, zeigen, dass die erwarteten Effekte (Absenkung der Rate der Neuralrohrdefekte, Zunahme der Umsetzung der Empfehlungen zu einer perikonzeptionellen Folsäureprophylaxe) nicht erreicht wurden.

### **TOP 3 - Interventionsstudien zum Einfluss von Vitaminen**

Frau Heinz gibt einen Überblick über Interventionsstudien zum Einfluss von Vitaminen auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse. Insgesamt wurden zwischen 2001 und 2007 elf Studien publiziert, die kurz vorgestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich derzeit kein sicherer Hinweis darauf, dass eine Folsäuresupplementierung in der Sekundärprophylaxe von Herz-Kreislaufkrankungen einen positiven Effekt hat.

*Anlage 1*

Frau PD Dr. Dierkes weist darauf hin, dass die vorgestellten Studien an Kollektiven von (kranken) Herz-Kreislauf- und Nierenpatienten durchgeführt wurden und somit keine Aussagen über die präventive Wirkung der Folsäure bei Herz-Kreislaufkrankungen zulassen.

### **TOP 4 - Promotionsarbeit Neuralrohrdefekte**

Frau Dröscher, Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik, stellt die Ergebnisse aus ihrer Promotionsarbeit „Untersuchung zu Neuralrohrdefekten - Analyse der Daten des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt“ vor. Hintergrund dieser Arbeit ist die seit 1994/95 in Deutschland existierende Empfehlung zur perikonzeptionellen Folsäureprophylaxe. Bei 383 erfassten Geborenen mit NRD in den Jahren 1980-2005 liegt die Gesamtprävalenz bei 10,3 pro 10.000 Geborene. Im direkten Vergleich der Jahre 1980-1994, d. h. vor der Einführung der Empfehlung zur perikonzeptionellen Folsäureprophylaxe sowie nach Einführung in den Jahren 1995-2005, zeigt sich eine identische Prävalenz von 10,3 pro 10.000 Geborene. Der Anteil der Lebendgeborenen ist inzwischen auf ca. 25 % rückläufig!

*Anlage 2*

Herr Dr. Seliger schlägt vor, die Ergebnisse der Arbeit auf einem gynäkologischen Kongress, z. B. der Tagung des Berufsverbandes der Frauenärzte Anfang 2009 vorzustellen (genauer Termin und Ort stehen noch nicht fest).

Bei der Diskussion der Ergebnisse wurde über die Effekte verschiedener Folsäurekampagnen gesprochen. In diesem Zusammenhang wurde auf die Publikation holländischer Kollegen hingewiesen, die mit einer Kampagne „Pille ab - Folsäure an“ die Anzahl der Frauen, die eine perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe betreiben deutlich steigern konnten. Allerdings ist zu bemerken, dass in den Niederlanden die Rate geplanter Schwangerschaften deutlich höher ist als in Deutschland.

Anlage 3

## TOP 5 - Sonstiges

Vom Fehlbildungsmonitoring wurde ein Artikel „Angeborene Fehlbildungen - Was sollte eine Hebamme darüber wissen?“ für die Zeitschrift „Hebammenforum“ erstellt. Die Redaktion ist an diesem Thema interessiert und plant für die April-Ausgabe 2008 (Schwerpunkt-Thema: „Frühschwangerschaft“) einen Artikel zum Thema Folsäure und den neuesten Erkenntnissen und möchte in diesem Zusammenhang das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt vorstellen.

Herr Prof. Dr. Seewald berichtet über den Erfolg der Folsami. Zwei Drittel des Patentes wurden an die Deutsche Bank verkauft. Momentan läuft eine zweite klinische Studie mit Folsami. Die erste randomisierte Studie unter Studenten ergab einen signifikant höheren Folatspiegel und eine signifikante Abnahme von Homocystein im Serum.

Herr Dr. Seliger regt an, über die Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe die Leitlinien zur Geburtshilfe mit der Beratungssituation schon vor und während der Schwangerschaft zu ergänzen bzw. eine gesonderte Leitlinie zur Beratung zur Folsäureprophylaxe zu erarbeiten. Dazu müsste sich als erstes eine Kommission bilden, die diese Leitlinie erarbeitet. Dies stellt jedoch einen längeren Prozess dar.

Frau Beneke bemerkt, dass die ganze Sache eine einfache und kurze Beratung für die Frauen wäre. „Möchten Sie ein gesundes Kind? Dann nehmen Sie Folsäure!“

Frau Dölle von der Techniker Krankenkasse berichtet über eine neues vierteljährlich erscheinendes Medium für Multiplikatoren im Gesundheitswesen (Krankenhäuser, Apotheker, ...). Im Informationsdienst „TK-Spezial Sachsen-Anhalt“ informiert die TK Landesvertretung Sachsen-Anhalt über vertragliche Regelungen, Projekte und Veranstaltungen sowie aktuelle sozial- und gesundheitspolitischen Entwicklungen. Das Fehlbildungsmonitoring bzw. die Arbeitsgruppe „Folsäure für dich – mein Kind“ kann in der nächsten Ausgabe gern einen Beitrag mit aktuellen Zahlen zu den Neuralrohrdefekten sowie einem Kommentar veröffentlichen. Die nächste Ausgabe des „TK-Spezial Sachsen-Anhalt“ wird im April 2008 erscheinen.

Das nächste Treffen der Arbeitsgruppe „Folsäure für dich - mein Kind“ wird für Februar 2009 geplant.

Magdeburg, 28.02.2007

- Anlage 1: *Überblick über Interventionsstudien zum Einfluss von Vitaminen auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse*
- Anlage 2: *Untersuchung zu Neuralrohrdefekten*
- Anlage 3: *Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge ([Eur J Clin Pharmacol](#))*
- Anlage 4: *Vitamin fürs Ungeborene ([www.tagesspiegel.de](http://www.tagesspiegel.de))*

**Einfluss von Vitaminen auf  
Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse -  
Interventionsstudien im Überblick**

**1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe**  
**2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten**  
**3. Zusammenfassung**

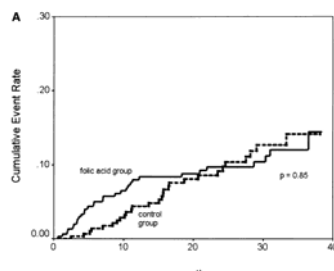
Judith Heinz 19.02.2008

1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2003: Liem et al. „Goes extension study“ (NL)**

- randomisiert, open-label, placebokontrolliert
- n = 593 (stabile KHK)
- Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse
- FS: 0,5 mg
- 24 Monate

**RR 1.05 (95% CI, 0.63-1.75)  
für Endpunkte kombiniert**



1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

- 11 Studien zwischen 2001 und 2007 publiziert

**2001: Schnyder et al. (Schweiz)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
- n = 205 (Koronarangioplastie)
- Restenose nach Koronarangioplastie
- FS: 1 mg; B12: 0,4 mg; B6: 10 mg
- 6 Monate

**RR 0.52 (95% CI, 0.32-0.86)**


1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2004: Toole et al. „VISIP“ (USA)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch
- n = 3680 (Apoplex)
- Apoplex
- FS: 2,5 mg; B12: 0,4 mg; B6: 25 mg (+Aktivplacebo)
- 24 Monate

**RR 1.0 (95% CI, 0.8-1.1)  
für Endpunkte kombiniert**

**Efficacy-Analysis:  
RR 0.79 (95% CI, 0.63-1.00)  
für Endpunkte kombiniert**



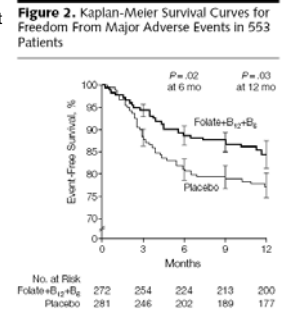
1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2002: Schnyder et al. „SwissHeartStudy“ (Schweiz)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
- n = 553 (Koronarangioplastie)
- Revaskularisation, Mortalität, Myokardinfarkt
- FS: 1 mg; B12: 0,4 mg; B6: 10 mg
- 11 Monate

**RR 0.68 (95% CI, 0.48-0.96) für  
Endpunkte kombiniert (Signifikanz  
durch Revaskularisation)**

**! Kein Einfluss auf Mortalität und  
Myokardinfarkt**



1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2004: Lange et al. (DE)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 2 Zentren (NL, DE)
- n = 636 (Koronarangioplastie)
- Restenose
- FS: 1 mg i.v.; B12: 1 mg i.v.; B6: 5 mg i.v.  
oder FS: 1,2 mg; B12: 60 µg; B6: 48 mg
- 6 Monate

**! RR 1.30 (95% CI, 1.0-1.69)**

1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2006: Bonaa et al. „NORVIT“ (Norwegen)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch
- n = 3749 (MI 7 Tage vor Einschluss)
- Myokardinfarkt, Apoplex, plötzl. Herztod
- A: FS 0,8 mg; B12 0,4 mg; B6 40 mg
- B: FS 0,8 mg; B12 0,4 mg
- C: B6 40 mg
- 3,3 Jahre

**Endpunkte kombiniert**  
**I A: RR 1.22 (95% CI, 1.0-1.5)**  
**B: RR 1.08 (95% CI, 0.93-1.25)**  
**C: RR 1.14 (95% CI, 0.98-1.32)**

No. at Risk	0	1	2	3	4
Folic acid, B <sub>12</sub> , and B <sub>6</sub>	817	781	745	717	617
Folic acid and B <sub>12</sub>	835	812	764	718	518
Placebo	1114	1025	754	711	573

**Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Reaching the Primary End Point during Follow-up.**  
 The primary end point was a composite of fatal and nonfatal myocardial infarction, fatal and nonfatal stroke, and sudden death attributed to coronary heart disease.

1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2006: den Heijer et al. „VITRO“ (NL)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch
- n = 701 (tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie
- tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie
- FS 5 mg; B12 0,4 mg; B6 50 mg
- 2,5 Jahre

**Hyperhomocysteinämie**  
**RR 1.14 (95% CI, 0.65-1.98)**

**Normohomocysteinämie**  
**RR 0.58 (95% CI, 0.31-1.07)**

**Figure 2. Recurrent thrombotic cumulative incidence. Recurrent thrombotic cumulative incidence in patients treated with multivitamins (solid line) or placebo (dashed line), in a hyperhomocysteinemic (A) and normohomocysteinemic (B) group.**

1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

**2006: Lonn et al. „HOPE2“ (Kanada)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch
- n = 5522 (Gefäßerkrankung oder D.m.)
- Myokardinfarkt, Apoplex, kardiovaskuläre Mortalität
- FS 2,5 mg; B12 1 mg; B6 50 mg
- 5 Jahre

**Endpunkte kombiniert**  
**RR 0.95 (95% CI, 0.84-1.07)**

No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Placebo	2758	2633	2481	2327	2188	198
Folic acid, B <sub>12</sub> , and B <sub>6</sub>	2764	2637	2479	2310	2179	963

**Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of the Proportion of Patients with the Composite Primary Outcome of Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, or Stroke.**  
 The relative risk of the composite primary outcome in the active-treatment group, as compared with the placebo group, was 0.95 (95 percent confidence interval, 0.84 to 1.07, P=0.41 by the log-rank test).

2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2003: Righetti et al. (Italien)**

- randomisiert
- n = 81 (gematcht für Alter, Geschlecht, Dialysedauer)
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- FS 5 mg oder 15 mg vs. unbehandelt
- 12 Monate

**Ereignisse in Behandlungsgruppen:**

**25 % in Vitamingruppe**  
**36 % in unbehandelter Gruppe**  
**(n.s.)**

1. Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe

Supplemental Figure for the Website

**RR 0.75 (95% CI, 0.59-0.97)**

2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2004: Wrone et al. (USA)**

- randomisiert, doppelblind, multizentrisch
- n = 510
- kardiovaskuläre Erkrankungen, Mortalität
- FS 1 mg oder 5 mg oder 15 mg (kein Placebo)
- 24 Monate

**Figure 2. Event-free survival by folic acid group.**

### 2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2006: Righetti et al. (Italien)**

- z.T. randomisiert
- n = 114 (gematcht für Alter, Geschlecht, Dialysedauer)
- kardiovaskuläre Erkrankungen (fatal/nonfatal); Mortalität
- A/B: FS 5 mg vs. C: unbehandelt
- 12 Monate

**Kardiovaskuläre Ereignisse:**  
 41 % in Vitamingruppe  
 63 % in unbehandelter Gruppe (p=0.05)

**Gesamt mortalität:**  
 21 % in Vitamingruppe  
 24 % in unbehandelter Gruppe

Fig. 3. Composite cardiovascular events-free survival by treatment groups (A-C)

### 2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2007: Vianna et al. (Brasilien)**

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
- n = 186
- kardiovaskuläre Ereignisse (fatal/nonfatal); Intima-Media-Dicke Carotiden
- FS 10 mg
- 24 Monate

**kardiovaskuläre Ereignisse**  
 RR 1.24 (95% CI, 0.74-2.10)

### 2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2006: Zoungas et al. „ASFAST“ (Australien)**

- randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert
- n = 315 Patienten mit Niereninsuffizienz (z.T. Dialyse)
- Intima-Media-Dicke, kardiovaskuläre Erkrankungen (fatal/nonfatal)
- FS 15 mg
- 3,6 Jahre

**Endpunkte kombiniert**  
 RR 0.98 (95% CI, 0.66-1.47)

**Kein Einfluss auf Intima-Media-Dicke**

Figure 3. Survival to first myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death by treatment group. Red line = folic acid group; black line = placebo group.

Number at risk	0	1	2	3	4
Folic acid	150	89	63	54	
Placebo	155	125	87	55	

### 3. Zusammenfassung (Sekundärprophylaxe)

Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	RR (M-H, I <sup>2</sup> )	Weight %	RR (M-H, 95% CI)
Schnecker2001	22/108	33/158		64.33	0.43 [0.22, 0.79]
Schnecker2002	27/149	45/232		32.62	0.47 [0.35, 0.63]
Lipka	111/214	92/223		92.27	1.47 [1.15, 2.05]
Total (95% CI)		141		100.00	0.83 [0.63, 1.03]

Total events: 153 (Treatment), 159 (Control)  
 Test for heterogeneity:  $\chi^2 = 57.26$ ,  $df = 2$  ( $P < 0.0002$ ),  $I^2 = 99.8\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 0.83$  ( $P = 0.41$ )

### 2. Interventionsstudien mit Dialysepatienten

**2007: Jamison et al. „HOST“ (USA)**

- randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert
- n = 2056 (Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz)
- Gesamt mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex, Amputationen
- FS 40 mg; B12 2 mg; B6 100 mg
- 3,2 Jahre

**Mortalität**  
 RR 1.04 (95% CI, 0.91-1.18)

**Myokardinfarkt**  
 RR 0.86 (95% CI, 0.67-1.08)

**Apoplex**  
 RR 0.90 (95% CI, 0.58-1.40)

Kaplan-Meier Estimates of Survival

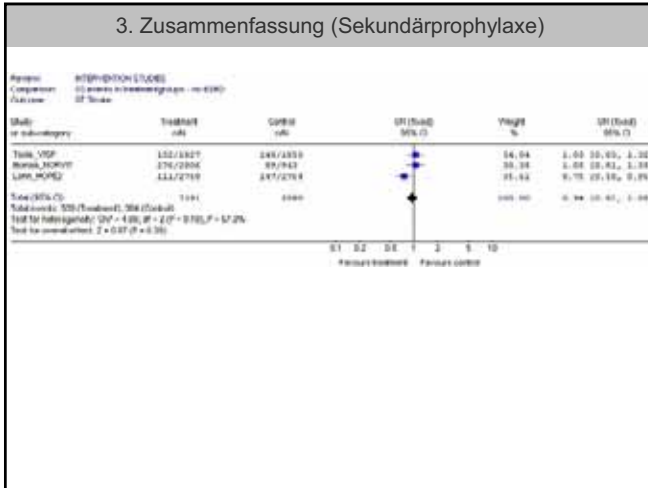
HR, 1.04 (95% CI, 0.91-1.18)  
 P = 0.90

### 3. Zusammenfassung (Sekundärprophylaxe)

Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	RR (M-H, I <sup>2</sup> )	Weight %	RR (M-H, 95% CI)
Schnecker2001	6/108	8/153		1.22	0.66 [0.38, 1.13]
Lipka_gone_intention	12/208	14/232		2.16	0.99 [0.70, 1.43]
Toussaint2007	392/1912	117/1918		17.03	0.68 [0.62, 0.75]
Jamison_HOST11	276/2056	92/2162		19.62	0.85 [0.74, 0.97]
Lipka_MORSE	674/1148	674/1148		61.81	0.88 [0.78, 1.00]
Total (95% CI)	865	423		100.00	0.86 [0.66, 1.06]

Total events: 381 (Treatment), 703 (Control)  
 Test for heterogeneity:  $\chi^2 = 2.61$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.63$ ),  $I^2 = 3\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 0.86$  ( $P = 0.39$ )





### 3. Zusammenfassung

**1.) Sekundärprophylaxe**

- Keine Risikoreduktion der Gesamt mortalität und der kardiovaskulären Ereignisse
- Hinweise auf Risikoreduktion für Apoplex

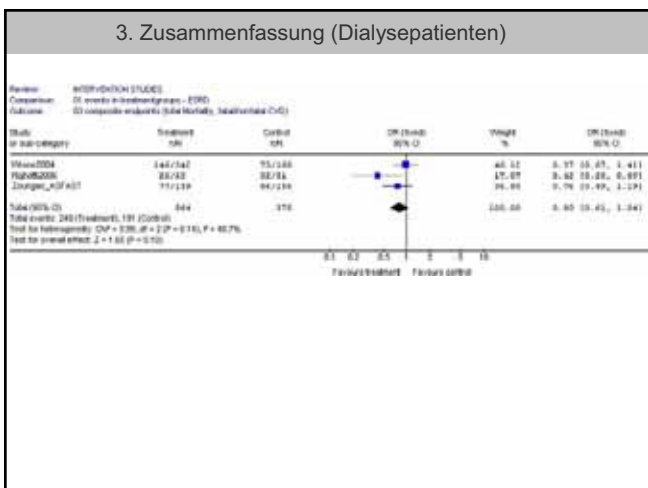
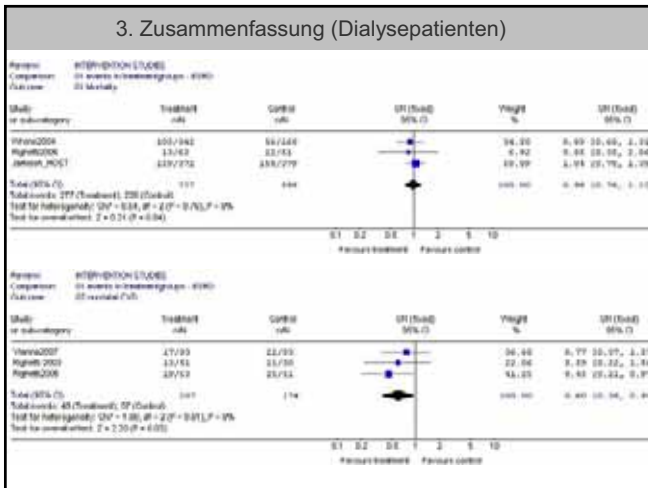
**Meta-Analysen:**

Bazzano et al. 2006  
 Kardiovaskuläre Ereignisse **RR 0.95 (95% CI, 0.88-1.03)**  
 Gesamt mortalität **RR 0.96 (95% CI, 0.88-1.04)**

Wang et al. 2007  
 Apoplex **RR 0.82 (95% CI, 0.68-1.00)**  
**RR 0.71 (95% CI, 0.57-0.87) (>36 Monate)**

**2.) Patienten mit Niereninsuffizienz**

- Ergebnisse nicht eindeutig, Hinweise auf Risikoreduktion der kardiovaskulären Ereignisse
- weitere placebokontrollierte Interventionsstudien mit großen Patientenzahlen und Meta-Analysen abwarten

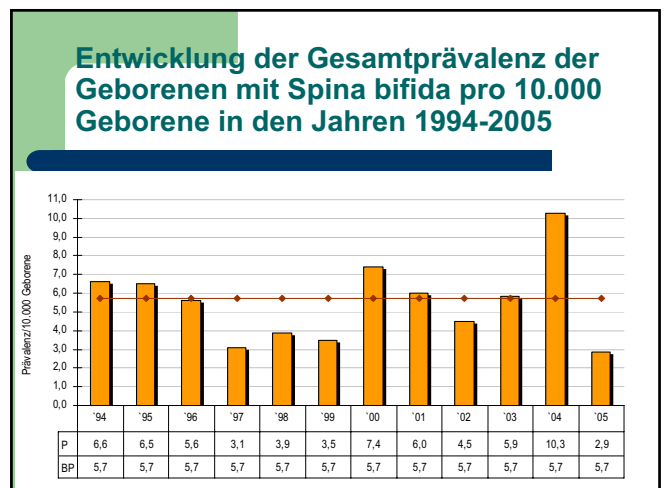
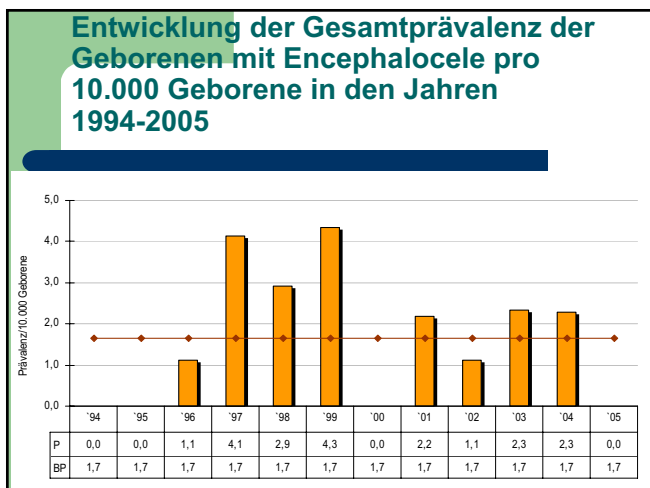
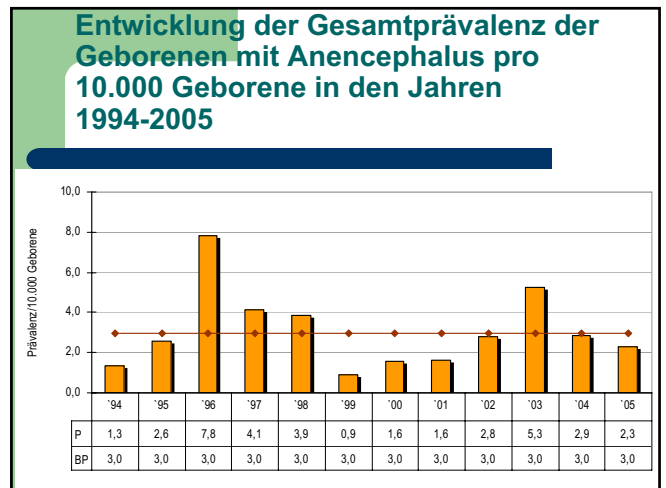
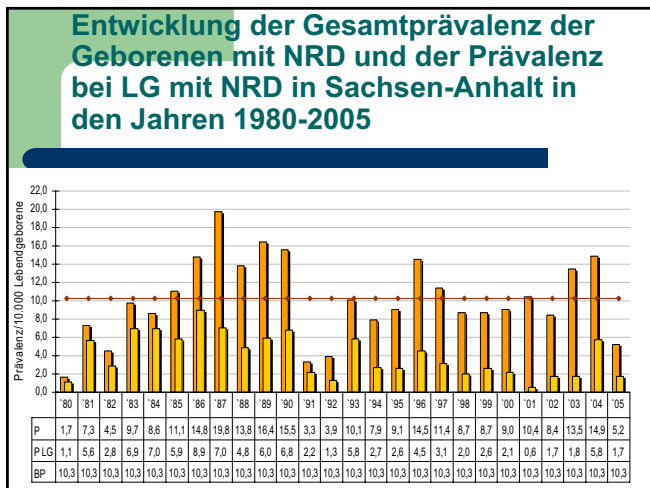
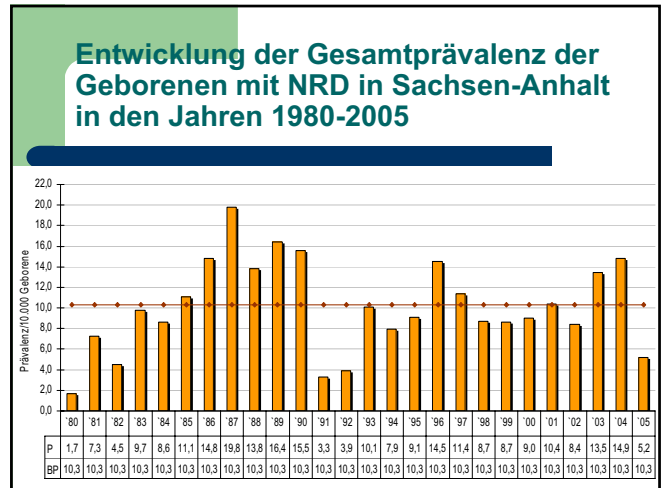




## Untersuchung zu Neuralrohrdefekten

Analyse der Daten des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Simone Dröscher 19.02.2008



### Begleitfehlbildungen bei Geborenen mit NRD im Beobachtungszeitraum 1994-2005

- Kinder mit NRD  
(isoliert: 40 %, kombiniert: 60%)
- Kinder ohne NRD  
(isoliert: 58,4%, kombiniert: 41,6%)
- =  $p < 0,001$  ( höchst signifikant)

- Klumpfüße wurden signifikant gehäuft bei NRD beobachtet ( $p = 0,041$ )

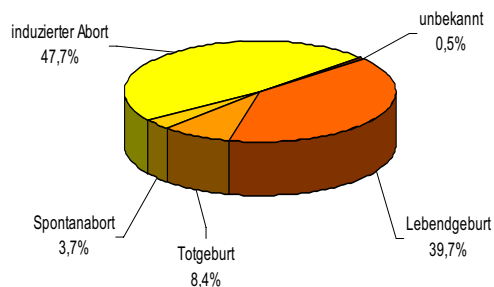
### Geschlechtsverteilung der Geborenen mit NRD in den Jahren 1980-2005

- NRD: 45,6% Jungen, 54,4% Mädchen  
( $p = 0,024$ ; signifikant)
- große FB: 55,9% Jungen, 44,1 % Mädchen  
( $p = 0,000$ ; höchst signifikant)

- einzelne Entitäten:

1. Anencephalus: 43,8% Jungen, 56,2% Mädchen
2. Spina bifida: 45,5% Jungen, 54,5% Mädchen
3. Encephalocele: 51,3% Jungen, 48,7% Mädchen

### Schwangerschaftsausgang bei Geborenen mit NRD in den Jahren 1980-2005



### Schwangerschaftsausgänge der Geborenen mit NRD

- Zeitraum 1980-1989:  
(LG: 57,6%, TG: 16,7%, Spontanabort: 3,8%, induzierter Abort: 21,9%)
- Zeitraum 1990-1999:  
(LG: 37,3%, TG: 5,4%, Spontanabort: 6,1%, induzierter Abort: 51,2%)
- Zeitraum 2000-2005:  
(LG: 22,2%, TG: 1,5%, Spontanabort: 0,9%, induzierter Abort: 74,1%)

### Zeitpunkt der induzierten Aborte bei Geborenen mit NRD in den Jahren 1980-2005

- insgesamt 183 induzierte Aborte
- 1980-1989: (53)  
(56,6% > 20.SSW, 24,5% < 20.SSW)
- 1990-1999: (50)  
(48,0% > 20.SSW, 46,0% < 20.SSW)
- 2000-2005: (80)  
(42,5% > 20.SSW, 55,0% < 20.SSW)

### Gestationsalter bei LG und TG bei NRD in den Jahren 1994-2005

- bei NRD:  
Frühgeborene: 23,8 %  
Reifgeborene : 76,2 %
- bei großen FB:  
Frühgeborene: 21,6 %  
Reifgeborene : 78,4 %  
( $p = 0,735$ , nicht signifikant)

### Gestationsalter LG und TG mit NRD

- |                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| - 1994-1999:       | - 2000-2005         |
| < 32. SSW: 5,6 %   | < 32. SSW: 7,7 %    |
| 32.-36. SSW: 22,1% | 32.-36. SSW: 11,6 % |
| > 37. SSW: 66,7%   | > 37. SSW: 76,9 %   |

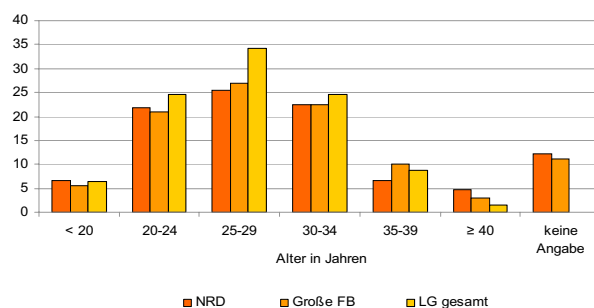
### Geburtsgewicht bei LG mit NRD im Vergleich zu LG mit großen FB in den Jahren 1994-2005

- GG bei LG mit NRD: 2.925 g
- GG bei LG mit großen FB: 3.078 g

### Geburtslage bei LG und TG mit NRD und bei LG und TG mit großen FB in den Jahren 1994-2005

- NRD:  
(Schädellage: 59,4%, BEL/Querlage: 40,6%)
- große FB:  
(Schädellage: 88,3%, BEL/Querlage: 11,7%)

### Mutteralter bei Geborenen mit NRD und bei Geborenen mit großen FB in den Jahren 1994-2005



### Mutteralter bei Geborenen mit NRD und bei Geborenen mit großen FB in den Jahren 1994-2005

- mittlere Alter der Mütter von Geborenen mit NRD: 27,7 Jahre
- mittlere Alter der Mütter von Geborenen mit großen FB: 28,1 Jahre
- mittlere Alter von allen Mütter von TG und LG im Erfassungsgebiet: 27,5 Jahre

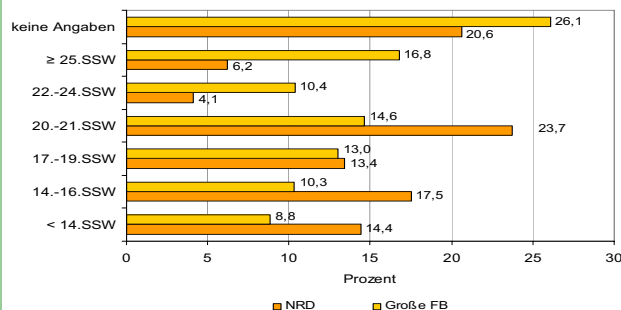
### Schwangerschaftsrisiken bei Geborenen mit NRD und großen FB in den Jahren 1994-2005

- 2 / > Aborte  
(NRD: 10,3 %, große FB: 6,2 %)
- Allergien der Mutter  
(NRD: 3,6 %, große FB: 7,3 %)
- Mehrlinge  
(NRD: 6,1 %, große FB: 4,4 %)
- Nikotinkonsum der Mutter  
(NRD: 48,6 %, große FB: 32,9 %)

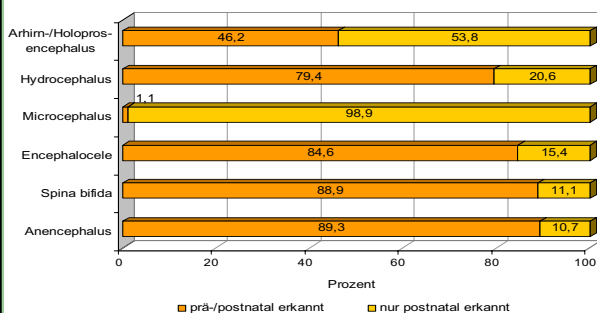
### Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen bei Geborenen mit großen FB in den Jahren 1994-2005

- insgesamt 1.711 Geborene
- gehäuft auftretende Softmarker:
  1. singuläre Nabelschnurarterie
  2. Oligo- und Anhydramnion
  3. Nackenödem
- = in 8,7 % wurde bei Geborenen mit NRD ein pathologischer Softmarker beschrieben

### Diagnosezeitpunkt des pathologischen Ultraschallbefundes bei Geborenen mit NRD und großen FB in den Jahren 2000-2005



### Ultraschallgestützte Diagnosestellung der NRD und ausgewählter ZNS-Fehlbildungen in den Jahren 2000-2005



### Zeitpunkt der Diagnosestellung des Ultraschallbefundes bei Geborenen mit NRD in den Jahren 2000-2005:

- 103 Geborene mit NRD
- 85,4 % (n= 88) pränatal erkannt
- 8,7 % (n= 9) pränatal in etwa d.h.: in 94,1% wurde der pathologische Ultraschallbefund schon pränatal erhoben !

### Fazit:

- Eine Prävalenzänderung bei den Geborenen mit NRD kann nicht verzeichnet werden.
- NRD treten gehäuft in Kombination mit anderen großen FB auf.
- Eine Zunahme der induzierten Aborte stellt sich dar.
- Bei NRD kann eine Gynäkotropie beobachtet werden.
- NRD werden in 94,1 % der Fälle schon pränatal ultraschallgestützt diagnostiziert.

## Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge

Hermien E. K. de Walle ·

Lolkje T. W. de Jong-van den Berg

Received: 25 October 2007 / Accepted: 10 December 2007

© The Author(s) 2008

### Abstract

**Background** Folic acid use in the periconceptional period reduces the risk of neural tube defects (NTDs). However, applying this knowledge in daily practice is not an easy task. We report here the current level of folic acid use in the Netherlands and discuss the figures within the framework of a national governmental campaign held in 1995 promoting the use of folic acid and the professional interventions undertaken since then.

**Methods** We carried out six studies in the northern Netherlands during 1995, 1996, 1998, 2000, 2003 and 2005, respectively. The same methodology in the same health professionals' practices was followed in all studies. Pregnant women attending their first or second antenatal visit were asked to fill in a questionnaire aimed at assessing their awareness and use of folic acid.

**Results** In 2005, most of the pregnant women used folic acid "at some time in their pregnancy", and 51% used it for the entire advised period. Prior knowledge on the protective affect of folic acid and on the period of use was strongly related to the level of education. The use of folic acid in a previous pregnancy [odds ratio (OR) 3.9, 95% confidence interval (95% CI) 1.6–9.9], the use of an oral contraceptive (OR 2.1, 95% CI 1.1–4.1) and parity (OR 0.08, 95% CI 0.01–0.5) significantly predicted the current correct use.

The most recent figures revealed that there is still a large gap between more highly and less educated women in terms of taking folic acid in the advised period: 63 versus 31%, respectively.

**Discussion** The aim of the Dutch Ministry of Health is to have 70% of Dutch women wanting to become pregnant use folic acid supplements in the advised period by 2010. While this level has almost been reached among more highly educated women (63%), it will take a great deal more effort, money and creativity to achieve the necessary increase from the current level of 31% among women with a lower educational background.

**Keywords** Folic acid use · Information · Oral contraceptives · Pregnancy · Supplementation

### Background

An increased intake of folic acid in the periconceptional period reduces the risk of neural tube defects (NTDs) by at least 50% [1]. There are two standard strategies to achieve periconceptional intake of folic acid: fortification of staple foods with folic acid and/or health education initiatives aimed at increasing the awareness of the target population to the importance of taking folic acid supplements. However, recent studies have shown that translating this knowledge into prevention is not easy [2, 3]. The current recommendation of taking 400 µg of folic acid periconceptionally has been found not to be the optimal approach, and although the prevalence of NTDs has now declined substantially in the northern part of the Netherlands, it has remained at about the same level across Europe in general. The results of these studies clearly suggest that only a public health policy that includes folic acid fortification of

H. E. K. de Walle (✉)

Department of Medical Genetics,  
University Medical Centre Groningen, University of Groningen,  
Postbus 30001, 9700 RB Groningen, The Netherlands  
e-mail: h.e.k.de.walle@medgen.umcg.nl

L. T. W. de Jong-van den Berg

Department of Social Pharmacy,  
Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy,  
Groningen University Institute of Drug Exploration,  
Groningen, The Netherlands

staple foods is likely to result in the large-scale prevention of NTDs. Since, in the short term, many European countries are not expected to adopt such a fortification policy, alternative strategies encouraging the taking of supplements need to be developed and implemented.

We report here the latest figures on the use of folic acid in the Netherlands. The situation in the Netherlands is interesting because of the high percentage of planned pregnancies – close to 80% of all pregnancies – and staple foods are not fortified with folic acid. The aim of the Ministry of Health is to have 70% of women use folic acid supplements in the periconceptional period by 2010. A government-sponsored mass media campaign was held in 1995 to promote the use of folic acid supplements by women planning a pregnancy. Data from the northern part of the Netherlands show that after this campaign there was a 43% [95% confidence interval (95% CI) 15–61%] reduction in the total prevalence of NTDs (from 11.44 per 10,000 births in 1989–1991 to 6.52 per 10,000 in 2000–2002) [4]. In addition, since 2004, Dutch pharmacies have been carrying out an ongoing proactive intervention aimed at informing and motivating women using oral contraceptives to start taking folic acid supplements “before conception”. A pilot study showed that women who were given this information by their pharmacy used folic acid significantly more often than those who were not given any information. Among women planning their first pregnancy folic acid use was 62.5% in the intervention group versus 30.8% in the reference group [5].

We describe here what has happened to folic acid intake in the Netherlands since the national campaign in 1995 and the professional interventions undertaken since then.

### Methods and subjects

We carried out six studies in northern Netherlands during 1995, 1996, 1998, 2000, 2003 and 2005, respectively [6–8]. The same methodology in the same health professionals’ practices was followed in all studies. The obstetric departments of three hospitals and seven midwives’ practices participated in all of the surveys. Pregnant women attending their first or second antenatal visit were asked to fill in a questionnaire. Responses to our surveys varied between 75–90% and there was no temporal trend.

The questionnaire covered the awareness of the respondents to the use of folic acid and current use (open-ended questions for measuring qualitative knowledge) and demographics. In previous surveys, one of our focal points was educational level since this was found to be an important predictor of compliance with the advised use of folic acid. The highest completed level of education was taken as an indicator of socio-economic status (SES). In total there

were seven levels of education, ranging from elementary school to university. For statistical analysis, the levels were merged into low (levels 1–3), middle (4–5) and high (6–7) education. The methodology has been described elsewhere [9, 10]. Data were analysed using SPSS ver. 14 for Windows (SPSS, Chicago, Ill.), and logistic regression was used to calculate multivariate odds ratios (OR).

### Results

For the 2005 survey, the mean results for all respondents and in relation to how long they used folic acid are presented in Table 1.

#### Knowledge

The most recent data from 2005 showed that of the 448 respondents, 95% ( $n=425$ ) had heard about folic acid and 89% ( $n=397$ ) had heard about folic acid before their pregnancy (see Table 1). In total, 78% ( $n=347$ ) had planned their pregnancy, while for 16% ( $n=73$ ) the pregnancy was unplanned but welcomed, and for 6% ( $n=27$ ) it was unplanned. Seventy-three percent ( $n=328$ ) knew about the protective effect of folic acid for NTDs and 32% ( $n=143$ ) knew the entire advised period (4 weeks before conception to 8 weeks after). All of these aspects were related to the respondent’s level of education.

Of the women who had heard about folic acid ( $n=425$ ), 66% ( $n=282$ ) said the media were their most important source of information. Medical professionals were mentioned as a second source by 240 respondents (57%). One specific source in the Netherlands is the pharmacist: some pharmacists put a sticker on the box of oral contraceptives advising women to take folic acid if they stop taking the pill, and this source was mentioned by 15% of the respondents ( $n=62$ ). Another action undertaken by pharmacists is the distribution of a leaflet on folic acid. All together, pharmacists were mentioned by 26% ( $n=110$ ) of the respondents.

#### Use

In 2005, 80% ( $n=348$ ) of respondents used folic acid at some time during the advised period, while 51% ( $n=222$ ) used it during the entire advised period.

More highly educated women used folic acid significantly more often in the advised period (63%) than less educated women (31%) in 2005 (see Fig. 1). Other indicators for use in the advised period were parity, qualitative knowledge about folic acid, the media as a source of information and the age of the mother. Taking oral contraceptives was also a significant predictor for

**Table 1** Distribution of variables related to the use of folic acid among pregnant women in 2005

Variables	Total ( <i>n</i> =448) <sup>a</sup>		No folic acid taken ( <i>n</i> =87)		Folic acid taken in only part of advised period ( <i>n</i> =126)		Folic acid taken in advised period ( <i>n</i> =222)		<i>p</i> value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Planned pregnancy	347	78%	52	15%	79	23%	206	61%	<0.001
Use of contraceptives									
Use of oral contraceptives	218	63%	24	11%	45	21%	144	68%	0.004
Use of other contraceptives	76	22%	10	14%	20	27%	43	59%	0.64
Heard of folic acid									
Not heard of it	23	5%	23	100%	0	0%	0	0%	
During pregnancy	28	6%	10	38%	16	62%	0	0%	
Before pregnancy	397	89%	54	14%	110	28%	222	58%	<0.001
Protective effect known	328	73%	42	13%	97	30%	180	56%	0.17
Know the right period for use	143	32%	14	10%	40	29%	85	61%	0.05
Sources of information									
Media	282	66%	32	12%	79	29%	163	60%	0.01
Newspapers and journals	200	47%	25	13%	54	27%	118	60%	0.06
Books	111	26%	8	8%	30	28%	69	65%	0.01
Internet	109	26%	8	8%	37	35%	62	58%	0.03
Radio/TV	17	4%	2	13%	4	25%	10	63%	0.78
Professional	240	57%	32	14%	76	33%	123	53%	0.38
General Practitioner	118	28%	17	15%	40	35%	56	50%	0.42
Midwife	78	18%	9	12%	29	38%	38	55%	0.24
Gynaecologist	40	9%	5	13%	12	32%	21	55%	0.91
Pharmacist	110	26%	15	14%	29	27%	63	59%	0.11
Family	193	45%	29	16%	52	28%	106	57%	0.51
Age (years)									
<20	9	2%	6	86%	1	14%	0	0%	
20–24	48	11%	15	32%	15	32%	17	36%	
25–29	142	32%	21	15%	41	30%	77	55%	
30–34	151	34%	25	17%	44	30%	77	53%	
>34	95	21%	19	20%	25	27%	49	53%	<0.001
Education level									
Low	76	17%	29	40%	21	29%	22	31%	
Middle	210	47%	42	21%	61	30%	100	49%	
High	158	36%	14	9%	44	28%	98	63%	<0.001
Parity									
No previous children	213	48%	34	16%	60	29%	114	55%	
One previous child	178	40%	31	18%	52	30%	88	52%	
More than one previous child	57	13%	22	39%	14	25%	20	36%	0.003
Used folic acid in a previous pregnancy	207	78%	21	10%	59	30%	119	60%	<0.001

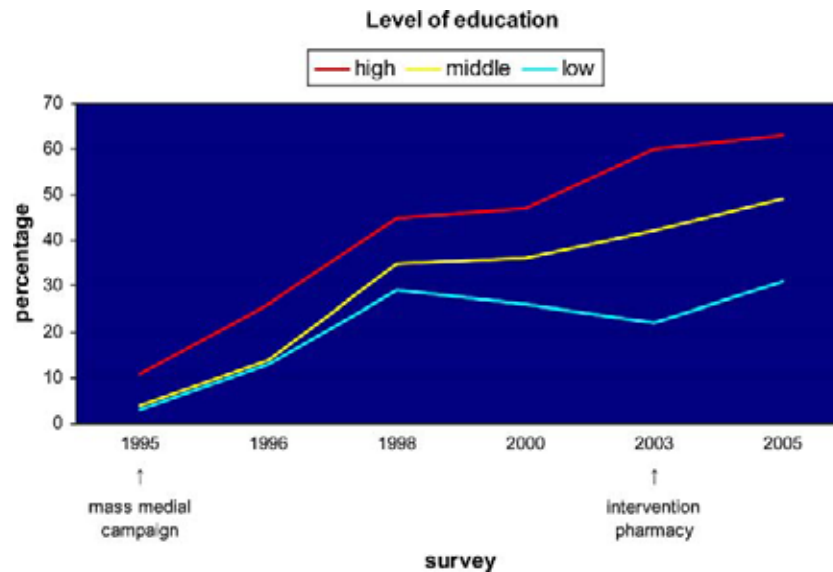
<sup>a</sup> The total in the other three columns does not add up to 448 because of 13 missing data points

taking folic acid in the advised period ( $p=0.004$ ), whereas other contraceptives, such as condoms, were not. Of the women who had taken oral contraceptives before their pregnancy, 68% used folic acid in the advised period. In particular, 80% of all childless respondents who had taken oral contraceptives used folic acid in the advised period; this figure was 53% among women with one or more children ( $p<0.001$ ) who had used oral contraceptives.

For folic acid to be used in the advised period it is imperative the pregnancy is planned and that the woman is aware of folic acid before the pregnancy. This latter

variable was found to be highly associated with the level of education (OR 22.4, 95% CI 6.8–77.7). In the 2005 study, 321 (71.8%) women planned their pregnancy and knew about folic acid before getting pregnant. We tested our data in a univariate approach to determine which variables were significant in terms of folic acid use as advised (see Table 1). When these variables were used in the multivariate analysis, taking folic acid in a previous pregnancy (OR 3.9, 95% CI 1.6–9.9), use of an oral contraceptive (OR 2.1, 95% CI 1.1–4.1) and parity (OR 0.08, 95% CI: 0.01–0.5) were found to be the most





**Fig. 1** Surveys in the northern Netherlands showing the use of folic acid in the advised period according to level of education, 1995–2005

important predictors for recent use. Since the use of folic acid in a previous pregnancy included by definition only multigravida, we also analysed the data for nulligravida ( $n=117$ ) under the same conditions; However, for these women, the use of oral contraceptives (OR 3.9, 95% CI 1.2–12.4) proved to be the only significant factor.

## Discussion

In 2005, a large majority of pregnant women in the northern Netherlands used folic acid “at some time in their pregnancy” and 51% used it for the entire advised period. The Dutch policy of advising women who want to become pregnant to start with folic acid before conception has therefore been reasonably successful. However, based on the results of this study, there is still a great deal to be achieved in terms of public health: (1) although the majority of respondents knew about the beneficial effects of folic acid, its use in the advised period was not guaranteed, and (2) there is still a large gap between women of different educational levels in terms of folic acid use. Our data clearly reveals that the gap between women of differing educational levels with respect to their use of folic acid has been growing over the years and that this difference is due to a difference in knowledge. Once women with less education were aware of folic acid, they took it as much as women with more education.

The uptake of folic acid in the Netherlands is higher than in several other countries (see the summary by Ray et al. [11]). A Dutch survey in 1994 showed that 27% of the pregnant women were aware of the beneficial effects of folic acid, 7.8% took it at some time during the pregnancy and 0.4% took it in the recommended period [12]. The

national public health campaign in 1995 resulted in an increased use of folic acid (Fig. 1). In 2005, however, a substantial proportion of women still lacked sufficient knowledge on the protective effect of folic acid and the correct period of use. This latter fact may explain why approximately 30% of the women took folic acid but only during part of the recommended period. For this group, preconceptional counselling could be an effective strategy to improve the correct use of folic acid.

A sustained effect from a one-off media campaign (like the government-sponsored folic acid campaign of 1995 in the Netherlands) cannot be expected. In contrast, proactive approaches that offer person-to-person counselling before pregnancy and provide dietary supplements to the target group have proved to be successful in China and in a physician-intervention in Arkansas (USA) [13]. Health providers, particularly gynaecologists and general practitioners, can also play an important role in informing and stimulating women planning a pregnancy to take folic acid. The role of these professionals was indeed the strongest predictor of folic acid use in an American study by De Jong-van den Berg [14]. However, in daily practice, these health providers often do not reach women before they attempt to get pregnant. Because approximately 70% of Dutch women take oral contraceptives before their first pregnancy and therefore visit their pharmacy regularly, Dutch pharmacists undertook a proactive intervention aimed at informing and motivating women taking oral contraceptives to start taking folic acid supplements before becoming pregnant. This was accomplished by means of a sticker on the oral contraceptives package, with the text “*Want a baby? Ask about folic acid at your pharmacy*”, and by providing a brochure with more detailed information about folic acid. Our data indeed shows that among the

women who had used oral contraceptives prior to their pregnancy, 68% had taken folic acid in the advised period and that this was not influenced by their level of education. This figure demonstrates that the information provided by the pharmacists was successful, and this study shows that the pharmacy deserves a structural place in the Dutch health care system for communicating the message of starting with folic acid before conception.

Since fortification of a staple food is not to be expected in the short term in the Netherlands, strategies to promote the taking of supplements should be developed and implemented. In a recent review, Eichholzer pleaded for creative, structural public health approaches towards preventing NTDs in countries where mandatory food fortification is not allowed [15]. We agree with this plea and conclude that is important to emphasize the distribution of knowledge on the correct period to take folic acid and to have trustworthy and well-known people as ‘godmothers’ of promotion campaigns. Placing the folic acid message into popular TV soap series in the Netherlands may also have a positive effect, especially on women with a lower educational level.

Our study also revealed another group worth focussing on: women with two or more children who did not use folic acid in their previous pregnancies are very unlikely to be taking folic acid in their current pregnancy. Doctors in baby clinics could play an important role in providing such information because Dutch mothers visit such a clinic an average of ten times after the birth of a child.

The aim of the Dutch Ministry of Health is to have 70% of Dutch women wanting to become pregnant use folic acid supplements in the advised period by 2010. This target has almost been reached among the more highly educated women (63%), but it will take much more effort, money and creativity to increase the current level of 31% among women with a lower educational level.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

## Reference

- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C (2000) Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001056
- Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B (2005) Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *Br Med J* 330(7491):574–575
- Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Botting B, Cocchi G, De Vigan C, de Walle H, Feijoo M, Irgens LM, McDonnell B, Merlob P, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Metneki J, Stoll C, Smithells R, Goujard J (2005) International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *Br Med J* 330(7491):571
- Busby A, Armstrong B, Dolk H, Armstrong N, Haeusler M, Berghold A, Gillerot Y, Baguette A, Gjergja R, Barisic I, Christiansen M, Goujard J, Steinbicker V, Rosch C, McDonnell R, Scarano G, Calzolari E, Neville A, Cocchi G, Bianca S, Gatt M, Walle HD, Braz P, Latos-Bielenska A, Gener B, Portillo I, Addor MC, Abramsky L, Ritvanen A, Robert-Gnansia E, Daltveit AK, Aneren G, Olars B, Edwards G (2005) Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol* 20(3):393–402
- Meijer, WM, De Smit, DJ, Jurgens, RA, De Jong-van den Berg, LTW (2005) Improved periconceptional use of folic acid after patient education in pharmacies: promising results of a pilot study in the Netherlands. *Int J Pharm Pract* 13(1):47–51, Ref Type: Generic
- De Walle HEK, Van der Pal-de Bruin KM, De Jong-van den Berg LTW, Jeeninga W, Schouten J, De Rover C, Buitendijk SE, Cornel MC (1999) Effect of mass media campaign to reduce socioeconomic differences in women’s awareness and behaviour concerning use of folic acid: cross sectional study. *Br Med J* 319:291–292
- De Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW (2002) Insufficient folic acid intake in the Netherlands: What about the future? *Teratology* 66(1):40–43
- De Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW (2007) Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet* 10(2):93–96
- De Jong-van den Berg LTW, De Walle HEK, Van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Cornel MC (1998) Increasing awareness of and behaviour towards periconceptional folic acid consumption in The Netherlands from 1994 to 1995. *Eur J Clin Pharmacol* 54:329–331
- Van der Pal-de Bruin KM, De Walle HEK, Jeeninga W, De Rover C, Cornel MC, De Jong-van den Berg LTW, et al (2000) The Dutch “Folic Acid Campaign”-have the goals been achieved? *Paediatr Perinat Epidemiol* 14(2):111–117
- Ray JG, Singh G, Burrows RF (2004) Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *Br J Obstet Gynaecol* 111(5):399–408
- de Jong-van den Berg LT, de Walle HE, van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Cornel MC (1998) Increasing awareness of and behaviour towards periconceptional folic acid consumption in The Netherlands from 1994 to 1995. *Eur J Clin Pharmacol* 54(4):329–331
- Robbins JM, Cleves MA, Collins HB, Andrews N, Smith LN, Hobbs CA (2005) Randomized trial of a physician-based intervention to increase the use of folic acid supplements among women. *Am J Obstet Gynecol* 192(4):1126–1132
- de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA (2005) Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):121–128
- Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R (2006) Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 367(9519):1352–1361

# WWW.TAGESSPIEGEL.DE



URL: <http://www.tagesspiegel.de/magazin/wissen/gesundheit/Folsaeure-Schwangerschaft;art300,2343059>

Ernährung

## Vitamin fürs Ungeborene

**Hunderte von schweren Fehlbildungen ließen sich jedes Jahr vermeiden – wenn Folsäure im Mehl wäre.**



Schutzfaktor in der Schwangerschaft. Folsäure im Mehl hat in den USA und Kanada die Häufigkeit eines offenen Rückens bei Neugeborenen deutlich verringert. Foto: dpa  
Von Hartmut Wewetzer  
19.7.2007 18:27 Uhr

Seit neun Jahren ist die Anreicherung von Getreideprodukten mit Folsäure in den USA und Kanada gesetzlich vorgeschrieben. Denn Folsäure, ein B-Vitamin, senkt das Risiko von angeborenen Fehlbildungen wie dem offenen Rücken (Spina bifida).

Jetzt zeigt sich der Erfolg dieser Politik. Wie eine vor kurzem veröffentlichte Studie belegt, ging die Zahl der entsprechenden Fehlbildungen in Kanada um fast die Hälfte zurück. In den USA betrug der Rückgang 30 Prozent. In der EU beginnt nun Irland mit der Folsäureanreicherung, Großbritannien dürfte demnächst folgen. Das deutsche Verbraucherschutzministerium lehnt ähnliche Maßnahmen mit dem Hinweis auf ungeklärte Risiken bislang ab.

Neuralrohrdefekte heißen die Fehlbildungen, die durch Folsäure zumindest zum Teil verhindert werden können. Sie entstehen bereits in der frühen Schwangerschaft, als entscheidende Zeitspanne gilt die vierte Schwangerschaftswoche. Teile des Gehirns, des Rückenmarks, der schützenden Hirnhäute und der Wirbelsäule entwickeln sich nicht richtig.

Am häufigsten sind die Anenzephalie und die Spina bifida. Bei der Anenzephalie bildet sich ein großer Teil des Gehirns nicht. Die Kinder sterben im Mutterleib oder kurz nach der Geburt. Bei der Spina bifida schließt sich der Wirbelkanal nicht. Das Rückenmark wird nicht durch die Wirbelsäule geschützt. Meist kommt es deshalb zu Lähmungen, etwa der Beine.

Die Fehlbildungen entstehen zu einer Zeit, zu der viele Frauen noch gar nicht wissen, dass sie schwanger sind. Frauen, die schwanger werden wollen, müssten also eigentlich vorsorglich Folsäuretablettchen einnehmen. Eben das macht aber nur ein kleiner, gut informierter Teil, etwa zehn Prozent. Kampagnen erwiesen sich als wenig wirksam. Deshalb entschloss man sich in Kanada und USA, den Mangel per Gesetz zu beseitigen.

Wie Philippe de Wals von der Laval University in Quebec und seine Kollegen im Fachblatt „New England Journal of Medicine“ berichten, kamen in Kanada vor Einführung der Folsäureanreicherung durchschnittlich 1,58 Neuralrohrdefekte auf 1000 Geburten. 2002, nach der Einführung, waren es nur noch 0,86 auf 1000. Ein Rückgang um 46 Prozent.

In Deutschland werden angeborene Fehlbildungen nicht systematisch registriert. Aber die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) geht in einem Positionspapier von einer Häufigkeit von ein bis zwei Kindern pro 1000 Geburten aus. Bei rund 700 000 Lebendgeburten pro Jahr wären 700 bis 1400 Kinder betroffen. Legt man die kanadischen Erfahrungen zugrunde, könnten knapp 700 von ihnen durch folsäurehaltiges Mehl gesund zur Welt kommen. Jedes Jahr.

Die DGE befürwortet die Folsäureanreicherung, etwa von Bäckermehl. Denn Brot isst jeder.

Damit ist dieses Grundnahrungsmittel ein idealer Vitaminbote. Auch deshalb, weil nicht nur Schwangere, sondern die meisten Deutschen zu wenig Folsäure aufnehmen.

Bei einer umfassenden Anreicherung von Mehl und Backwaren mit 150 Mikrogramm Folsäure auf 100 Gramm Mehl würden fast alle Männer und Frauen ausreichend Folsäure bekommen. Im Moment nehmen die Deutschen 200 bis 300 Mikrogramm Folat-Äquivalente auf – das sind die in der Nahrung vorkommenden natürlichen Vitaminverbindungen. 400 Mikrogramm Folat gelten als täglicher Bedarf.

Folsäure senkt die Konzentration der Aminosäure Homocystein im Blut. Homocystein gilt als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, so dass Befürworter der Folsäureanreicherung sich günstige Effekte für Krankheiten wie Herzinfarkt und Schlaganfall versprechen. Aus großen Untersuchungen geht hervor, dass eine hohe Folsäurezufuhr über die Nahrung mit einem niedrigeren Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Bluthochdruck einhergeht.

Wer zusätzlich zur normalen Ernährung Folsäure einnimmt, kann sein Schlaganfallrisiko um fast ein Fünftel senken, ergab eine im Fachblatt „Lancet“ veröffentlichte Analyse der bisherigen Studien. Und: Die Sterblichkeit am Schlaganfall ging in den USA und Kanada nach Einführen der gesetzlich vorgeschriebenen Anreicherung deutlich zurück. Allerdings ist ein ursächlicher Zusammenhang nicht bewiesen. Menschen, die bereits herzkrank sind oder die schon einen Schlaganfall hatten, bringt Folsäure nach den bisherigen Studien offenbar wenig. Noch ungeklärt ist, ob der geistige Abbau im Alter schneller abläuft, wenn man zu wenig Folsäure zu sich nimmt.

Aufsehen erregte vor kurzem eine im Fachblatt „Jama“ veröffentlichte amerikanische Studie zu Folsäure und Darmkrebs. Menschen, bei denen noch gutartige Vorläufer von Darmkrebs (Polypen) entdeckt worden waren, schluckten Folsäuretablettchen. Statt des erhofften Antikrebseffekts erhöhte Folsäure das Risiko für Tumoren sogar geringfügig. Allerdings nahmen die Versuchsteilnehmer eine vergleichsweise hohe Dosis Folsäure – ein Milligramm –, die noch dazu zusätzlich zu ohnehin angereicherten Lebensmitteln eingenommen wurde.

Dem Thema Folsäure und Krebs soll nun eine Kommission der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit nachgehen. Bis diese Frage nicht geklärt ist, werde sich Europa mit der Folsäureanreicherung weiterhin schwertun, vermutet Hildegard Przyrembel vom Bundesinstitut für Risikobewertung in Berlin.

Kritiker argumentieren häufig, dass eine Folsäureeinnahme einen Mangel an Vitamin B 12 überdecken kann. Allerdings tritt eine solche „Maskierung“ erst auf, wenn die Betroffenen täglich fünf Milligramm Folsäure oder mehr zu sich nehmen. Weder in den USA noch in Kanada wurden Hinweise gefunden, dass ein verdeckter Vitamin-B-12-Mangel seit der Mehlanreicherung zugenommen hat.

Wenn die Folsäure hierzulande ins Mehl kommt, dann sollte sie als Zusatzstoff aus anderen Lebensmitteln verschwinden, schlägt die DGE vor. Auf diese Weise würde einem möglichen Zuviel an Folsäure ein Riegel vorgeschoben. Eine tägliche Aufnahme von 1000 Mikrogramm (ein Milligramm) sollte nicht überschritten werden. Die Ernährungswissenschaftler sind überzeugt: „Mögliche Gesundheitsgefährdungen der Bevölkerung durch die Anreicherung von Mehl mit Folsäure erscheinen vernachlässigbar gegenüber den zu erwartenden gesundheitlichen Vorteilen.“

Trotzdem stehen die Chancen für die Anreicherung schlecht. Das Verbraucherschutzministerium

lehnt sie ab, weil es „gezieltere Maßnahmen“ gebe, wie eine Sprecherin sagt. Es bestehe die Gefahr, dass bestimmte Bevölkerungsgruppen „überversorgt“ würden. Der Bundesverband der Verbraucherzentralen stößt ins gleiche Horn. „Wir sind nicht der Meinung, dass nach dem Gießkannenprinzip anzureichern ist“, sagt Angelika Michel-Drees, Ernährungsexpertin beim Bundesverband. Sie sieht die Gynäkologen in der Pflicht. „Die kümmern sich oft nicht und klären die jungen Frauen nicht über Folsäure und die Möglichkeiten auf, wie man seinen Bedarf decken kann.“

„Die Gynäkologen sind sich des Problems nicht bewusst“, stimmt Heiner Boeing vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam zu. Trotzdem findet er das Plädoyer der DGE für die Folsäure im Mehl „relativ weise“ – vorausgesetzt, in anderen Lebensmitteln wird die Anreicherung gestoppt. Zudem müsse das Ganze wissenschaftlich begleitet und überprüft werden. Dafür hat sich auch die DGE ausgesprochen.

Vorerst aber bleibt alles beim Alten. Manchmal beschleiche sie eine „stille Verzweiflung“, sagt die Ernährungsexpertin Przyrembel. „Weil sich nichts tut.“