



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Stellungnahme zum Artikel "Supplemente für Schwangere: Was bringen Calcium und Folsäure?"

Baerlocher, Kurt; Eichholzer, Monika; Moser, Ulrich

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-128565>
Journal Article

Originally published at:

Baerlocher, Kurt; Eichholzer, Monika; Moser, Ulrich (2016). Stellungnahme zum Artikel "Supplemente für Schwangere: Was bringen Calcium und Folsäure?". *Die Schweizer Hebamme*, 114(11):36-38.

Stellungnahme zum Artikel von U Pollmer und Jutta Muth in der Zeitschrift Hebamme 7/8: Supplemente für Schwangere: Was bringen Calcium und Folsäure?

Der obgenannte Artikel über Supplemente für Schwangere darf nicht unbesprochen bleiben. Auch wenn der Gebrauch von Supplementen kritisch beurteilt werden soll, wie dies kürzlich in England in den «guidance for pregnancy supplementation» erfolgte (UK 2016) und zum Ergebnis führte, dass «so genannte Multivitamin- und Mineral-Supplemente für viele Mütter eine unnötige Ausgabe sind mit Ausnahme von Vitamin D und Folsäure». Dies zeigt, dass nach kritischer Beurteilung doch einzelne Nahrungsbestandteile supplementiert werden müssen, so v.a. Folsäure. Sicher bestehen Länder-spezifische Unterschiede, so z.B. in Deutschland, wo neben Folsäure auch Supplemente von Jod, ω 3- Fettsäuren (DHA) und Vitamin D empfohlen werden (Koletzko 2013).

Herr Pollmer, der in Deutschland als eloquenter, kritischer und provokativer Autor bekannt ist, ist der heutigen Ernährungsweise gegenüber sehr kritisch eingestellt und berichtet meist nur über negative Aspekte. Er zitiert dabei diejenigen Arbeiten, die seine Theorie unterstützen sollen, auch wenn die Autoren oft auf limitierende und fragliche Aspekte ihrer Arbeit hinweisen.

Es ist erstaunlich, dass in der vorliegenden Arbeit im 1. Teil über Calcium keine einzige Arbeit das Thema Calcium in der Schwangerschaft betrifft (siehe Titel), sondern nur allgemeine Aspekte über Calcium und Herz-Kreislaufkrankheiten sowie die Osteoporose enthalten sind. Entgegen den zitierten Aussagen hat die neuste Studie aus North Carolina von 2016 festgehalten, dass keine Assoziation besteht zwischen supplementiertem Calcium und dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (CVD). Die negativen Resultate sind auch verständlich, da kein klarer Mechanismus bekannt ist, weshalb eine Calcium-Supplementation das Risiko für CVD erhöhen soll. Viele Studien haben immer wieder übereinstimmend keine Assoziation zwischen Verwendung von supplementiertem Calcium und vaskulärer Calcifikation gefunden (Raffield L.M. 2016). Eine weitere Arbeit von 2016 betont, wie wichtig Calcium und Vitamin D Anreicherung zur Bildung starker Knochen und für die kardiovaskuläre Gesundheit ist, insbesondere wenn die Einnahme von Calcium mit der Zufuhr von Vitamin K2 balanciert ist, das nach Tierversuchen die Ablagerung von Calcium in den Gefäßen vermindert oder sogar rückgängig macht (O'Keefe, J, 2016).

Im 2. Teil über die Folsäure (FS) werden Stellungnahmen, Empfehlungen und Guidelines von Expertengruppen, z.B. der WHO (2015) und mancher Länder übergangen und die zahlreichen positiven Aspekte der perikonzeptionellen Folsäure-Supplementation im Vergleich mit nicht supplementierten Schwangerschaften mit keinem Wort erwähnt. Nach Crider ist «die Folsäure-Anreicherung des Mehls zur Reduktion von Neuralrohrdefekten (NRD) eine der erfolgreichsten Public Health Initiativen in den letzten 50-75 Jahren » (Crider KS, 2011). Neben den bekannten Effekten der signifikanten Reduktion von NRD gibt es auch Hinweise, dass Folsäure zusammen mit anderen Vitaminen weitere Fehlbildungen wie Herzfehler und Lippen-Gaumenspalten zu verhüten vermag. Zudem seien auch die Assoziationen einer adäquaten Folsäure Zufuhr in der Schwangerschaft mit weniger autistischen Kindern, weniger hyperaktiven und verhaltensauffälligen wie auch übergewichtigen Kindern erwähnt.

Im Folgenden soll auf einzelne Aspekte der Arbeit von Pollmer und Muth näher eingegangen werden:

1. Die Bemerkung «**mehr Folsäure bringt keinen Nutzen**» ist unglaublich angesichts der zahlreichen Arbeiten, auch Interventionsstudien, die eine Reduktion der NRD bei Kindern dokumentieren. Nach einer Cochrane-Review ist der Präventionseffekt der FS eindeutig belegt (De-Regil LM, 2010). Daten von Amerika und Kanada zeigen den signifikanten

Rückgang von NRD nach der Anreicherung des Weizenmehls mit Folsäure. Sie zeigen auch, dass weniger Schwangerschaften wegen foetalen Fehlbildungen abgebrochen wurden. Es ist bekannt, dass die Wirkung der Anreicherung mit FS dort eindrücklich ist, wo die Prävalenz von NRD hoch ist und dass eine Reduktion nur bis zu einer Prävalenz von 0.5-0.6‰ möglich ist, da noch andere Faktoren ursächlich beteiligt sind (Heseker, 2009). In einer kürzlichen Review wird betont, dass in Ländern mit FS-Anreicherung im Weizenmehl (zurzeit in 87 Ländern) im Durchschnitt 46% der NRD verhindert werden konnten im Vergleich zur Periode vor der Anreicherung (H.Pachon, 2013). Die Food Fortification Initiative (FFI) spricht von 35'500 verhüteten NRD in den Ländern mit FS-Anreicherung im Jahre 2015 (Zimmermann S, 2016). In Ländern ohne FS-Anreicherung, insbesondere in Europa, zeigte die Prävalenz von NRD in den letzten 20 Jahren wohl Schwankungen aber keinen Trend zur Reduktion von NRD trotz der Empfehlung einer perikonzeptionellen Supplementierung von FS (4 Wochen vor der Konzeption und im 1. Trimester der Schwangerschaft). Es wurde berechnet, dass bei jährlich 5000 Foeten mit NRD in Europa, bei denen in 70% die SS vorzeitig beendet wird, bis zu 50% durch eine Anreicherung mit FS verhindert werden könnten und damit auch weniger Schwangerschaften unterbrochen würden (Obeid R, 2015). Nach ähnlicher Berechnung könnten in der Schweiz (bei 60-70 NRD pro Jahr) **jährlich etwa 18-21 Kinder mit NRD durch die primäre Prävention mit angereicherter FS kosteneffektiv verhütet werden.**

2. «Kinder erkranken häufiger an Asthma»

In diesem Abschnitt wird eine Metaanalyse wie auch die Arbeit von Mosley (2009) zitiert, die beide nichts mit FS und Asthma bei Kindern zu tun haben. Tatsächlich wurde ein Zusammenhang zwischen Folsäure in der Schwangerschaft und späterem Asthma bei Kindern diskutiert. In der erwähnten Studie von Veeranki wird in der Einleitung erwähnt, dass verschiedene epidemiologische Studien diesen Zusammenhang untersuchten mit unterschiedlichen Resultaten, einerseits mit erniedrigtem Risiko für kindliches Asthma, andererseits aber auch mit erhöhtem Risiko, z.T. nur bei Einnahme der FS im 1. Trimester der Schwangerschaft oder nur im 2. Trimester. Die als Beweis zitierte Arbeit von Veeranki umfasst eine retrospektive Studie im Rahmen der TennCare Mutter Kind Kohorte. Sie betrifft Mütter im Alter von 19-26 Jahren in niedrigen Einkommensverhältnissen und basiert auf erhobenen Daten bei den Müttern in der Schwangerschaft und den Untersuchungen der Kinder bis 5/6 Jahre. Bei den Müttern, die meist 1000µg FS als Supplement ohne Berücksichtigung angereicherter Lebensmittel, nur im 1. Trimester der Schwangerschaft (nach 5./6. SSW) oder auch anschliessend einnahmen, war die Astmahäufigkeit bei den Kindern 17% im Vergleich zu 13% in der Kontrollgruppe oder bei der Einnahme der FS im 2. Trimester. Die Autoren selbst beschreiben als Limitation ihrer Studie v.a. den grösseren Anteil der rauchenden Mütter in der Schwangerschaft (32% im 1. Trimester zu 25% 2. Trimester), die schlechtere Schwangerschafts- Betreuung bei den Kontrollen und der Gruppe «FS nur im 2. Trimester», was nach unserer Ansicht möglicherweise die Protokollierung beeinflusst haben könnte. Auch die Inzidenz von Bronchiolitis im Säuglingsalter war etwas höher bei der Gruppe mit höherem Asthma. Nicht berücksichtigt wurde in der Studie der präventive Einfluss des Stillens wie auch das passive Rauchen bei der doch grossen Gruppe von rauchenden Müttern oder auch die Einnahme von Antibiotika im 3. Trimester der Schwangerschaft, die mit einem erhöhten Wheezing bei Kleinkindern einhergehen kann (Popovic M, 2015). Von grosser Bedeutung ist die Studie von Matsui (2009) vom John-Hopkins- Center, die zeigte, dass 8083 Personen im Alter von 2 bis 84 Jahren mit niedrigem Blut-Folat erhöhte IgE Werte zeigten und ein um 40% höheres Risiko für wheezing, um 30% höheres für Atopie und 16 % höher für Asthma-Symptome hatten als diejenigen mit hohem Blut-Folat und niedrigem IgE. Sie schliessen daraus, dass Folsäure helfen kann das Immunsystem zu regulieren wie auch die Antwort des Körpers auf Allergene.

3. «von Folsäure und Vitamin B12»

Die aufgeführten Daten und Arbeiten betreffen die Einnahme von Folsäure bei einem eindeutigen Vitamin B12-Mangel. Diese Situation trifft in unserer Bevölkerung bei einer ausgewogenen Ernährung kaum zu, sondern nur bei bestimmten Krankheiten mit B12-Mangel oder v.a. bei veganer Ernährung ohne B12-Supplementation. B12-Mangel in der Schwangerschaft kann zu schweren Folgen für das Neugeborene führen. Die in der Arbeit zitierten Veränderungen sind primär auf den B12-Mangel zurückzuführen und nicht auf die Folsäure. Sie weisen aber darauf hin, dass bei einer Einnahme von Folsäure auch auf die Vitamin B12 -Versorgung zu achten ist. Bei einer Einnahme von Folsäure in Form eines Multivitamins wird gleichzeitig auch Vitamin B12 zugeführt, was bereits in einzelnen Ländern empfohlen wird.

4. «Folsäure lässt das Krebs-Risiko ansteigen»

Auch hier widersprechen die Aussagen der Autoren den heutigen Resultaten wissenschaftlicher Studien. Vor der Folsäure-Anreicherung galt FS als präventiver Faktor zur Reduktion des Krebs-Risikos. Erst nach der Anreicherung erfolgten Hinweise auf eine mögliche Zunahme des Krebsrisikos, z.T. auch durch Fehlinterpretationen. Es ist bekannt, dass Folsäure als Wachstumsvitamin sowohl gesunde Zellen wie auch vorhandene Krebszellen stimulieren kann. Man sprach deshalb bei der FS vom «doppelschneidigen Schwert eines goldenen Mikronährstoffs» (Verkerk R 2014). In seinem Statement weist er auf die ausgedehnte Meta-Analyse über Interventionen mit Folsäure und Krebsinzidenz hin (Vollset S.E., 2013). Dabei waren in 13 RCT-Studien insgesamt 50'000 Personen erfasst, die im Median 2mg FS täglich erhielten allein oder in Kombination mit andern B-Vitaminen oder einem Placebo. Das Ergebnis zeigte, dass **statistisch weder ein erhöhtes – noch ein erniedrigtes Krebs-Risiko sowohl für Darm-, Lungen-, Brust- oder Prostata-Krebs vorhanden war**. Dies war auch der Fall bei den höchsten Dosen Folsäure (bis 40 mg täglich) oder bei den längsten Perioden der Verabreichung (>> 5 Jahre). Auch in einer chinesischen Studie hatte die FS-Supplementation keinen Einfluss auf die totale Krebs-Inzidenz sowie die einzelnen Krebsformen von Darm, Prostata, Lungen und Brust und auch bei hämatologische Krebsleiden. Hingegen war das Risiko für Melanome signifikant reduziert. Eine leicht höhere Krebs-Inzidenz bestand bei denjenigen, die Lipid-senkende Mittel einnahmen (Qin X, 2013), Eine Studie der Amerikanischen Cancer Society bei 100'000 Personen mit einer täglichen Zufuhr von 175 -354 µg Nahrungsfolat und 71 - 660µg als Supplement (2000 Teilnehmer mit mehr als 1mg), d.h. im Mittel eine tägliche Einnahme im Bereich von 800 µg hatten kein erhöhtes Risiko für Darmkrebs (Stevens VL. 2011). Die neueste Studie mit 1400 älteren Teilnehmern und über 8000 Personen-Follow-Up-Jahren ergab einen protektiven Effekt (RR von 0.54/0.54) einer hohen Einnahme von Folatäquivalenten und hohen Biomarkern (Folat in den Erythrocyten). Es bestand keine Assoziation mit der Krebs-Inzidenz bezogen auf unmetabolisierte FS, synthetische FS wie auch natürliche Folate (Hu J, 2016). Bei Kindern ist nach adäquater Schwangerschafts-Prophylaxe mit FS das Risiko für Neuroblastome (OR = 0.4-0.6), Medulloblastome (OR = 0.5-0.7), primäre neuroektodermale Tumoren (PNET) (OR = 0.5) und für akute lymphatische Leukämie (OR = 0.7) reduziert (Tönz O, 2007). In den USA hat sich nach der Folsäureanreicherung die Inzidenz von Wilms-Tumoren und neuroektodermalen Tumoren verringert (Linabery 2012)

Aufgrund dieser Ergebnisse kann sicher nicht von einem höheren Krebsrisiko nach der FS-Anreicherung und bei Einnahme von FS-Supplementen gesprochen werden.

5. «Welches sind die Ursachen von Spina bifida?»

Die vom Autor besonders berücksichtigten Fumonisine (Mycotoxine) als Ursache für die Entstehung der NRD basiert auf einer einzigen Studie aus Mexiko (Missmer A. 2006). Andere Arbeiten darüber gibt es nicht. Als Ursache von NRD sind chromosomale Störungen, einzelne Genmutationen, mütterlicher Diabetes, Einnahme von teratogenen Substanzen inklusive Medikamente wie Antiepileptika oder Chemotherapeutika sowie ein Folatmangel und noch unklare Faktoren in Betracht zu ziehen. Dies ist der Grund, weshalb die FS-Prophylaxe die NRD- Inzidenz kaum unter 0.5-0.6‰ senken kann. Die bisher neben dem Folatmangel noch unklaren Mechanismen der Folatwirkung, die zur Reduktion der NRD mit der Folsäureprophylaxe führen, sind kein Grund an deren Wirkung zu zweifeln. Neben dem Folatmangel können Folatantagonisten, Antikörper gegen Folatrezeptoren, verschiedene Polymorphismen im komplexen Folatstoffwechsel, wie auch gestörter intrazellulärer Folattransport die Wirkung der Folate beeinträchtigen (Bärlocher K, 2012).

Zusammenfassend lässt sich deshalb festhalten, dass die von Pollmer und Muth gegen eine Anreicherung mit Folsäure oder Supplementierung von Folsäure angeführten Gründe wissenschaftlich nicht haltbar sind und den bisherigen erfolgreichen Erfahrungen mit diesen Massnahmen widersprechen. **Die Folsäureprophylaxe hat bisher einen grossen Nutzen gebracht, nicht nur bei der Verhütung von NRD, sondern auch für die Gesundheit der Kinder postnatal und auch im späteren Alter.** Bisher sind keine toxischen Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken bekannt und das viel diskutierte Krebsrisiko wird nach den neusten Studien durch die FS-Prophylaxe nicht erhöht. Trotzdem sind weitere Beobachtungen und Kenntnisse im Rahmen der Folsäure-Anreicherung und Supplementierung notwendig. Insbesondere ist auch die Kontrolle der Vitamin B12-Zufuhr und ev. deren Nahrungsergänzung zu berücksichtigen. In der Schweiz dürfen und sollen deshalb die von den wissenschaftlichen Gremien, vom Bundesamt für Gesundheit (BAG), dem Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), der Schweiz. Gesellschaft für Ernährung (SGE) und der Stiftung Folsäure-Offensive Schweiz (SFO) vorgeschlagenen Empfehlungen für die FS Prophylaxe auch von den Hebammen ohne Bedenken angewendet werden.

Kurt Baerlocher, Monika Eichholzer, Ueli Moser
für den Wissenschaftlichen Beirat der SFO.

Literatur:

1. Bärlocher K. Folsäure perikonzeptionell und in der Schwangerschaft – Einfluss auf die kindliche Entwicklung. SZE 2012; 10; 9-14
2. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. Nutrients 2011; 3: 370 -384
3. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No : CD007950.DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2.
4. Hesecker HB, Mason JB, Selhub J et al : Not all cases of neural tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. Brit J Nutr 2009; 102. 173-180

5. Hu J, Juan W, Sahyoun NR. Intake and Biomarkers of Folate and Risk of Cancer Morbidity in Older Adults, NHANES 1999-2002 with Medicare Linkage. PLoS One 2016; doi: 10.1371/journal.pone0148697
6. Koletzko B, Bauer CP, Bung P et al. German National Consensus Recommendations on Nutrition and Lifestyle in Pregnancy by the «Healthy Start-Young Family Network». Ann Nutr Metab 2013; 63: 311- 322
7. Linabery AM, Johnson KJ, Ross JA. Childhood cancer incidence trends in association with US folic acid fortification (1986 – 2008) Pediatrics 2012; 129; 1125-1133
8. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze, J All Clin Immunol 2009; 123: 1253-1259
9. Missmer SA, Suarez L, Falkner M et al. Exposure to Fumonisin and the Occurrence of Neural Tube Defects along the Texas-Mexico Border. Environmental Health Perspectives 2006; 114: 237- 241
10. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. AM J Epidemiol 2009 ; 169 : 9-17
11. Obeid R. Preventable Spina Bifida and Anencephaly in Europe. Birth Defects Research (Part A) 2015
12. O’Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P et al : <nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health : hard bones, soft arteries, rather than vice versa. Openheart 2016 Mar 22 :3(1) e000325 doi : 10.1136/openhrt- 2015
13. Pachon H, Kancherla V, Handforth B et al. Folic acid fortification of wheat flour : A cost-effective public health intervention to prevent birth defects in Europe. Nutrition Bulletin 2013; 38: 201-209
14. Popovic M, Rusconi F, Zugna D et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy : a birth cohort study. Eur Respir J 2015 DOI:10.1183/13993003.00315-2015
15. Qin X, Cui Y, Shen L et al. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2013 ; doi: 10.1002/ijc.28038
16. Raffield LM, Agarwal S, Hsu FC et al: The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016; July 16 doi : 10.1016/j.numecd 20
17. Stevens VL, McCullough ML, Sun J et al. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2011; 141(1): 98-105
18. Tönz O. Schwangerschaft, Folsäure und Vitamin B12, SZE 2007;5:24-31
19. UK-Guidance for vitamin supplementation in pregnancy. Drug Ther Bull 2016; 54:81-84
20. Veeranki SP, Gebresadik T, Mitchell EF et al. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma. Epidemiology, 2015; 26(6): 934-941
21. Verkerk R. Folic acid : The double-edge sword of the golden micronutrient- guest article, www.nutringredients.com/content/view/print/899734
22. Vollset SE, Clarke R, Lewington S et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50'000 individuals. The Lancet 2013; 381: 1029-1036
23. WHO, Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organisation; 2015
24. Zimmerman S. Flour Fortification Resulted in 35,500 Healthier Babies Last Year. FFI 2016, http://ffinetwork.org/about/stay_informed/releases/NTDs_2015.html