

Risiko und Nutzen von Folsäure- Anreicherung im Mehl in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 020
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

Risiko und Nutzen von Folsäure- Anreicherung im Mehl in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Dezember 2008

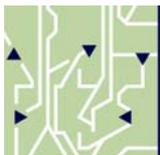
Projektleitung: Dr. med. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Projektbearbeitung: Tim Johansson, MPH
Mag. Manuela Göbl
Mag. Sonja Reiselhuber
Interne Begutachtung: Dr. phil. Claudia Wild
Externe Begutachtung: Dr. med. Monika Eichholzer, Inst. Sozial- und
Präventivmedizin, Medizinische Fakultät Zürich
Dr. med. Olaf Stanger, Klinik für Herzchirurgie, Private
Medizinische Universität/PMU Salzburg

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:
Schiller-Frühwirth, I., Johansson, T., Göbl, M., Reiselhuber, S., Wild, C. (2008): Risiko und Nutzen von Folsäure-Anreicherung im Mehl in Österreich. HTA-Projektbericht 20.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 020
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Kurz-Zusammenfassung.....	9
1 Einleitung.....	11
2 Folsäure/Folat.....	13
2.1 Definitionen.....	13
2.2 Resorption & Stoffwechsel	14
2.3 Bioverfügbarkeit.....	14
2.4 Täglicher Bedarf: Nationale und internationale Empfehlungen.....	16
2.5 Folsäurereferenzwerte für die Lebensmittelkennzeichnung.....	18
2.6 Folsäuremangel.....	19
2.6.1 Zusammenfassung	20
2.6.2 Ursachen für Mangel.....	20
2.6.3 Betroffene Bevölkerungsgruppen.....	21
2.6.4 Erhöhter Folsäurebedarf.....	22
2.7 Überversorgung mit Folsäure	22
3 Marktübersicht und Rechtliche Situation / Ländervergleich EU	25
3.1 Folsäureversorgung in der Österreichischen Bevölkerung	25
3.1.1 Kinder.....	25
3.1.2 Erwachsene – Frauen im gebärfähigen Alter	26
3.1.3 Schwangere	27
3.1.4 SeniorInnen	29
3.2 Folsäureangereicherte Lebensmittel in Österreich – ein Marktüberblick	31
3.2.1 Rechtlicher Exkurs	31
3.2.2 Marktüberblick Österreich.....	32
3.2.3 Ernährungswissenschaftliche Bewertung der folsäureangereicherten Produkte	36
3.2.4 Bewertung der Anreicherungspraxis	39
3.2.5 Gesamtbewertung Ernährungsqualität und Folsäure-Anreicherungspraxis	41
3.3 Länderpolitiken/ rechtliche Situation	45
3.3.1 Länderpolitiken: Erhebungsmethode.....	45
3.3.2 Aktivitäten und Maßnahmen in Europa – ein Vergleich der Länderpolitiken	46
3.3.3 Aktivitäten und Maßnahmen zum Thema Folsäure außerhalb Europas.....	51
4 Systematische Literatursuche.....	53
4.1 Literaturauswahl	53
4.2 Einschlusskriterien	54
4.3 Ausschlusskriterien.....	54
4.4 PICO-Fragen.....	55
5 Neuralrohrdefekte: Definition Entstehung und Konsequenzen.....	59
5.1 Definition	59
5.1.1 Neuralrohrdefekte (NRD).....	59
5.1.2 Geographische, zeitliche und sozioökonomische Variation in der Prävalenz von Neuralrohrdefekten	59
5.1.3 Definition von Neuralrohrdefekten nach ICD	61
5.2 Auftreten von Neuralrohrdefekten in Österreich.....	61
5.2.1 Situation in Österreich.....	61
5.2.2 Annahmen für Österreich	65
5.2.3 Schätzung der verhinderbaren Neuralrohrdefekte.....	65
5.2.4 Anzahl der verhinderbaren Neuralrohrdefekte durch Supplemente und Anreicherung	66

5.2.5	Zusammenfassung	68
5.3	Folateinnahme, Neuralrohrdefekte und Maßnahmen, um das Risiko zu senken	70
5.3.1	Prävention von Neuralrohrdefekten	70
5.3.2	Internationale Empfehlungen	70
5.3.3	Prävention durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution	72
6	Feststellung des Langzeitfolatstatus'	77
6.1	Folat im Serum und in den roten Blutkörperchen vor und nach obligatorischer Folsäure- Anreicherung	77
6.2	Zusammenfassung	80
7	Neuralrohrdefekte vor und nach obligatorischer Anreicherung	85
7.1	Folsäure und Neuralrohrdefekte	85
7.2	Perikonzeptionelle Folsäureeinnahme und Auftreten von NRD	90
7.3	Zusammenfassung	91
8	Folat und das Auftreten von Zwillingschwangerschaften	93
8.1	Obligatorische Anreicherung und Zwillingschwangerschaften	95
8.2	Perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung und Zwillingschwangerschaften	97
8.3	Zusammenfassung	105
9	Folsäure und andere fötale Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte	107
9.1	Gesichtsspalten	107
9.2	Andere Fehlbildungen	113
9.3	Zusammenfassung	118
10	Folsäure und das Auftreten von Fehlgeburten	119
11	Folat in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen	125
12	Risiko von Brustkrebs und Dickdarmkrebs	133
12.1	Folat und Krebs	133
12.2	Folat und Risiko für Kolonkrebs	133
12.3	Zusammenfassung	140
12.4	Folsäure und Brustkrebs	140
12.5	Zusammenfassung	144
13	Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels durch Folsäure-Anreicherung	149
13.1	Vitamin-B12-Resorption	149
13.2	Vitamin-B12-Mangel	150
13.2.1	Epidemiologie und Bestimmung	150
13.2.2	Risikobewertung von Folsäuresupplementierung und Vitamin-B12-Mangel	151
14	Interaktion Folsäure/Antiepileptika	157
15	Ethische und Gesellschaftliche Aspekte bevölkerungsbezogener Interventionen	163
15.1	Medizinethik vs. Public Health Ethik	163
15.2	Risikokommunikation	165
16	Zusammenfassung	167
16.1	Schlussfolgerungen	170
16.2	Handlungsoptionen	172
16.2.1	Option 1: Intensivierung der Aufklärung und Information zur Verbesserung von perikonzeptioneller Folsäureeinnahme	172
16.2.2	Option 2: Keine Folsäure-Anreicherung, resp. Abwarten der Initiativen anderer EU- Länder	172
16.2.3	Option 3: Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels	173
17	Referenzen	175
	Glossar	199

Suchstrategien.....	201
---------------------	-----

Abbildungen

Abbildung 2.1-1: Strukturformel der Folsäure.....	13
Abbildung 2.3-1: Metabolismus von den Tetrahydrofolat-Derivaten modifiziert [8].....	15
Abbildung 2.4-1: Dietary Reference Intake [4].....	16
Abbildung 3.1-1: Folat (Plasma), Frauen < 45Jahre (n=348). Angaben in %. Quelle: Untersuchung in Salzburg/Tirol. O. Stanger.....	30
Abbildung 3.1-2: Homocystein. Folat (Plasma), Frauen < 45Jahre (n=348). Angaben in %. Quelle: Untersuchung in Salzburg/Tirol. O. Stanger.....	31
Abbildung 4.4-1: Flussdiagramm.....	57
Abbildung 15.1-1: Prinzipien einer Public-Health Ethik [367] als Entscheidungsunterstützung für bevölkerungsbezogene Interventionen.....	163
Abbildung 15.2-1: Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich bei Folsäure-Anreicherung von Mehl plus 10% resp. 50% Supplementeinnahme.....	165
Abbildung 15.2-2: Scenario 2 – Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich bei Folsäuresupplementierung – 30% oder 50% - OHNE Folsäure-Anreicherung von Mehl.....	166
Abbildung 15.2-3: Scenario 3 (Berechnung nach Daly)– Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich unter Idealbedingungen bei 100% Folsäuresupplementierung.....	166

Tabellen

Tabelle 2.4-1: Folsäure: empfohlene tägliche Zufuhr [5].....	17
Tabelle 2.4-2: Vergleich verschiedener Folsäure-Empfehlungen.....	18
Tabelle 2.6-1: Erythrozytenfolat Spiegel und NRD-Risikoerhöhung.....	20
Tabelle 2.6-2: Ursachen von Folatmangel [3].....	21
Tabelle 2.7-1: Upper Levels [23].....	23
Tabelle 3.1-1: Ernährungsbericht Kinder 2003:.....	26
Tabelle 3.1-2: Ernährungsbericht Kinder 2008:.....	26
Tabelle 3.1-3: Ernährungsbericht Frauen im gebärfähigen Alter 2003:.....	27
Tabelle 3.1-4: Ernährungsbericht Frauen im gebärfähigen Alter 2008:.....	27
Tabelle 3.1-5: Ernährungsbericht Schwangere 2003:.....	28
Tabelle 3.1-6: Ernährungsbericht Schwangere 2008:.....	28
Tabelle 3.1-7: Ernährungsbericht SeniorInnen 2003:.....	29
Tabelle 3.1-8: Ernährungsbericht SeniorInnen 2008:.....	30
Tabelle 3.2-1: Übersicht Produktkategorien und folsäureangereicherte Lebensmittel des AK-Wien Tests.....	34
Tabelle 3.2-2: Ampel-Kriterien für Lebensmittel.....	36
Tabelle 3.2-3: Ampel-Kriterien für Getränke.....	36

Tabelle 3.2-4: Ernährungswissenschaftliche Bewertung: Getränke und Süßigkeiten	37
Tabelle 3.2-5: Ernährungswissenschaftliche Bewertung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel	38
Tabelle 3.2-6: Bewertung der Folsäure-Anreicherung: Getränke und Süßigkeiten	40
Tabelle 3.2-7: Bewertung der Folsäure-Anreicherung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel.....	40
Tabelle 3.2-8: Gesamtbewertung: Getränke und Süßigkeiten.....	41
Tabelle 3.2-9: Gesamtbewertung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel	42
Tabelle 3.2-10: Natürliche Folsäurequellen.....	43
Tabelle 3.3-1: Weitere nationale Maßnahmen bzw. Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in Europa.....	49
Tabelle 3.3-2: Weitere nationale Maßnahmen / Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in nicht- europäischen vergleichbaren Ländern	51
Tabelle 3.3-3: Weitere nationale Maßnahmen bzw. Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in nicht-europäischen Ländern [35].	51
Tabelle 3.3-4: Sonstige Maßnahmen in Nicht-EU-Ländern	51
Tabelle 5.1-1: Definition and ICD codes of Neural Tube Defects, Anencephaly and Spina Bifida (Extract from EUROCAT Guide 1.2) [49].....	61
Tabelle 5.2-1: Neuralrohrdefekte in ÖSTAT-Daten.....	63
Tabelle 5.2-2: Neural Tube Defects: Number of cases by type of birth, population (births), total prevalence rate and livebirth prevalence rate (per 10,000 births) by year and registry: 32 EUROCAT registries, 1980-2000	64
Tabelle 5.2-3: Effekt von Folsäure auf das Risiko für ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt.....	66
Tabelle 5.3-1: Internationale Empfehlungen.....	71
Tabelle 6.1-1: Systematic Review concerning blood folate before and after fortification	78
Tabelle 6.2-1: In Reviews included studies examining concentrations of folate in erythrocytes before and after fortification in women of childbearing age	81
Tabelle 6.2-2: Single study examining concentrations of folate in erythrocytes before and after fortification in women of childbearing age.....	84
Tabelle 7.1-1: Systematic Review Folic acid and NTD	85
Tabelle 7.1-2: In Review included studies regarding incidence of NTD before and after fortification with folic acid	87
Tabelle 7.1-3: Single studies regarding incidence of NTD before and after fortification with folic acid.....	88
Tabelle 7.2-1: Systematic Review/Meta Analysis Folic acid supplementation and NTD.....	90
Tabelle 8.1-1: Systematic Reviews Folic acid and twins.....	94
Tabelle 8.2-1: In Reviews included RCTs examining rates of twinning after periconceptional folic acid supplementation.....	99
Tabelle 8.2-2: In Reviews included cohort/case control studies examining rates of twinning after periconceptional folic acid supplementation.....	100
Tabelle 9.1-1: Systematic Reviews Folic acid and anomalies other than NTD	108
Tabelle 9.1-2: Case control studies included in reviews concerning Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts	110
Tabelle 9.1-3: In Reviews included prospective studies (RCT, cohort studies) concerning Folic Acid- Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts	112
Tabelle 9.2-1: Systematic reviews folic acid and anomalies other than NTD.....	113
Tabelle 9.2-2: In Review included prospective studies (RCT, cohort studies) concerning congenital malformations.....	115
Tabelle 9.2-3: In Reviews included case control studies.....	117

Tabelle 10-1: Systematic Reviews Folic acid and risk of miscarriage	120
Tabelle 10-2: In Reviews included RCTs or quasi randomised trials.....	122
Tabelle 11-1: Systematic Reviews folic acid supplementation in preventing incidence of or death from cardiovascular events.....	126
Tabelle 11-2: In Review included RCT assessing efficacy of folic acid supplementation in the prevention of stroke.....	130
Tabelle 11-3: In Review included cohort studies of the association between multivitamin supplement use including folic acid and cardiovascular disease risk.....	130
Tabelle 11-4: Single study regarding stroke mortality before and after fortification with folic acid	132
Tabelle 12.2-1: Systematic Reviews Folate intake and colorectal cancer risk	134
Tabelle 12.2-2: In Reviews included case control studies regarding risk of cancer of colon and/or rectum in relation to dietary or total folate intake sk.....	136
Tabelle 12.2-3: In Reviews included cohort studies regarding risk of cancer of colon and/or rectum in relation to dietary or total folate intake	137
Tabelle 12.4-1: Systematic Reviews Folic acid and risk of breast cancer	142
Tabelle 12.5-1: In Reviews included case-control studies examining folate intake and levels in relation to risk of breast cancer.....	145
Tabelle 12.5-2: Single cohort study examining folate intake and levels in relation to risk of breast cancer	148
Tabelle 13.2-1: Single Studies cobalamin deficiency and folic acid food fortification	153
Tabelle 13.2-2: Institute of Medicine 1998; Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients	154
Tabelle 14-1: Systematic Reviews Folic acid and Antiepileptic drugs.....	158
Tabelle 14-2: In Review included randomized or quasi-randomized studies investigating the effect of folic acid on seizures.....	159

Kurz-Zusammenfassung

Hintergrund: Folsäure ist ein wasserlösliches B-Vitamin, das in seiner natürlichen Form in Lebensmitteln vorkommt. Altersabhängig benötigen Jugendliche und Erwachsene täglich etwa 400 Mikrogramm, schwangere und stillende Frauen 600 Mikrogramm Folat-Äquivalent. Ein Mangel an Folsäure besteht aber häufig: Lebensmittel werden daher – verpflichtend oder auf freiwilliger Basis – mit synthetisch hergestellter Folsäure angereichert. Zahlreiche Länder haben sich in den letzten Jahrzehnten mit der Rolle von Folsäure bei der Entstehung von Krankheiten, allen voran Neuralrohrdefekten, beschäftigt. Neuralrohrdefekte treten regional sehr unterschiedlich häufig auf, die Reduktion ihres Auftretens durch zusätzliche perikonzeptionelle Folsäuregabe ist durch Studien belegt. Einige nicht-europäische Länder haben sich infolgedessen zu einer verpflichtenden Anreicherung von Nahrungsmitteln entschlossen.

Forschungsfragen und Ziel: Die Übersichtsarbeit wurde vom BMGFJ (Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend) in Auftrag gegeben und dient als wissenschaftliche Basis für eine Entscheidungsfindung zugunsten oder gegen eine obligatorische Folsäureanreicherung von Mehl in Österreich. Ziel des systematischen Reviews war es, den letzten Stand des Wissens zu Nutzen und Risiken, Wirksamkeit und Sicherheit von Folsäureanreicherung aufzubereiten. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Folsäuresupplementierung und –anreicherung zur Verringerung von Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen, zum Effekt auf den Folatstatus im Serum, zum Risiko von Aborten und Zwillingsschwangerschaften, zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, Brustkrebs und kolorektalem Karzinom, und die Sicherheit in Hinblick auf eine Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels und bei Antiepileptika-Therapie.

Methode: In der systematischen Literatursuche wurden Health Technology Assessments, systematische Reviews und Meta-Analysen gesucht, zum Update erfolgte die Suche nach Primärliteratur, die *nach* den in den systematischen Reviews eingeschlossenen Studien publiziert wurden.

Ergebnisse:

Folsäureversorgung in der Österreichischen Bevölkerung: In Österreich liegt die Folatzufuhr bei allen untersuchten Gruppen deutlich unter den Empfehlungen und kann als unzureichend bezeichnet werden kann. Österreichische Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere nehmen durchschnittlich nicht einmal die Hälfte der empfohlenen Folsäure zu sich. Besonders geringe tägliche Folsäureaufnahme weisen häufiger Frauen von nicht-österreichischer Herkunft und niedrigem sozioökonomischen Status auf.

Inzidenz von Neuralrohrdefekten und Wirksamkeit von Anreicherung bei Neuralrohrdefekten: Die Inzidenz von Kindern, die in Österreich von Neuralrohrdefekten oder Spina bifida betroffen sind, ist nicht exakt zu benennen; es wird aber von etwa 60-64 „Fällen“ (Lebend- und Totgeburten sowie induzierte Aborte) ausgegangen, von denen etwa 12 tatsächlich geboren werden. In Ländern mit obligatorischer Folsäureanreicherung eines Grundnahrungsmittels, wie USA, Kanada oder Chile zeigt sich eine durchschnittliche relative Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten von

natürliches Vorkommen von Folsäure in Lebensmitteln

Zusammenhang zwischen Folsäuremangel & Neuralrohrdefekten ist belegt

in einigen Ländern besteht verpflichtende Anreicherung von Mehl

Auftragsarbeit des BMGFJ zu Nutzen & Risiken von Folsäureanreicherung zur Entscheidungsunterstützung

systematische Literaturrecherche nach HTAs, systematischen Reviews und Meta-Analysen

Folsäuremangel vor allem bei Frauen von niedrigem sozioökonomischen Status häufig

etwa 12 Lebendgeborene mit Neuralrohrdefekt p.a. in Österreich, insg. geschätzte 60-64 Fälle: bei Anreicherung ≈35%RRR, 1-4/10.000 ARR

durchschnittlich 35%, das entspricht etwa einer absoluten Reduktion von 1 - 4 verhinderten Neuralrohrdefekten pro 10.000 Geborenen.

keine harte Evidenz für Risiken oder widersprüchliche Aussagen

Wissen zu möglichen nachteiligen Effekten von Anreicherung von Mehl mit Folsäure: Eine Erhöhung von Risiken wie der Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels bei älteren Menschen oder der Entwicklung von neurologischen Störungen oder der Anfallshäufigkeit bei Antiepileptika-PatientInnen erscheint unwahrscheinlich. Die Daten bezüglich dem mit Folsäureeinnahme verbunden Risiko für Zwillingschwangerschaften widersprechen sich. Es liegt aber keine stichhaltige Evidenz für eine erhöhte Rate an Zwillingschwangerschaften vor. Die Hypothese, dass Folsäure das Auftreten von Aborten erhöht, wird durch Studienergebnisse nicht unterstützt. Der Anstieg der Folatspiegel im Blut durch die Folsäureanreicherung in den USA ist deutlich höher als ursprünglich prognostiziert, die mit dem Überschreiten der zulässigen oberen Grenze für Folsäure verbundenen Auswirkungen sind derzeit unklar.

Risikoreduktion bei Schlaganfall, keine Evidenz zu präventiver Wirkung bei kardiovaskulären Krankheiten

Evidenz zu Folat und kardiovaskulären Erkrankungen: Derzeit können keine Aussagen bezüglich der Wirksamkeit einer Folsäure-Intervention auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen getroffen werden. Weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention konnte bisher keine signifikante Risikoreduktion für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bewiesen werden, nur für Schlaganfall zeigte sich eine Risikoreduktion.

bei Tumorentwicklung möglicherweise dualer Effekt

Evidenz zu Folat und Krebserkrankungen: Folat in deutlich höherer Menge, als im Rahmen einer Folsäureanreicherung erreicht würde, hat möglicherweise einen dualen Effekt bei der Tumorentwicklung: eine hemmende Wirkung auf die Tumorentwicklung in normalem Gewebe und einen Progressionseffekt bei bereits bestehenden Tumoren. Limitierte Evidenz liegt dafür vor, dass folathaltige Nahrung gegen kolorektales Karzinom schützt. Die Ergebnisse zum Zusammenhang von Folat und Brustkrebs sind inkonsistent.

nur wenige Frauen folgen Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung

Diskussion: Derzeit wird empfohlen – unabhängig, ob im jeweiligen Land ein Nahrungsmittel (Mehl) verpflichtend angereichert wird –, dass alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, schon vor der Konzeption bis einschließlich der achten Schwangerschaftswoche 0.4 mg Folsäure täglich zu sich nehmen sollten. Allerdings ist in Österreich nur etwa die Hälfte der Schwangerschaften geplant, und nur wenige Frauen folgen den Empfehlungen. Die obligatorische Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels würde zur Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung und mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Rückgang der Neuralrohrdefekte führen, wobei die Größenordnung ungewiss ist. Allerdings würde das möglicherweise auch zur Überschreitung der für Folsäure zulässigen oberen Grenze bei einer Anzahl von Individuen führen. Es gibt derzeit ungenügende Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien, die eine abschließende Beurteilung des Nutzens oder Risikos einer obligatorischen Folsäureanreicherung in Hinblick auf chronische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder auf das Krebsrisiko zulässt.

gesundheitpolitisches Ziel: Mangelbehebung

eine Option ist Anreicherung, Supplementierung eine weitere

1 Einleitung

Zahlreiche Länder haben sich in den letzten Jahrzehnten mit der Rolle von Folsäure in der Entstehung von Krankheiten, allen voran Neuralrohrdefekten beschäftigt. Einige nicht-europäische Länder haben sich infolge zu einer verpflichtenden Anreicherung von Nahrungsmitteln entschlossen. Auch in der vorliegenden Arbeit geht es um den Nutzen und die Risiken der Folsäure: diese Übersichtsarbeit, die als wissenschaftliche Basis für eine Entscheidungsfindung zugunsten oder gegen eine obligatorische Anreicherung von Mehl in Österreich vom *Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend* in Auftrag gegeben wurde, dient zur Unterstützung eben dieser gesundheitspolitischen Entscheidung.

In den folgenden Kapiteln werden Antworten auf verschiedenen Fragen versucht resp. gegeben:

- Kapitel 2: Die Bedeutung des Vitamins Folsäure, nationale und internationale Empfehlungen zur Bedarfsdeckung
- Kapitel 3.1 und 3.2: Status in Österreich: Ernährungsstatus, d.h. Folsäureversorgung der österreichischen Bevölkerung, sowie angereicherte Lebensmittel im Handel
- Kapitel 3.3: Länderpolitiken: Empfehlungen und Maßnahmen in europäischen und außer-europäischen Ländern
- Kapitel 5: Prävention von Neuralrohrdefekten: Prävalenz in Österreich, sozio-ökonomische Determinanten, mögliche Präventionsstrategien
- Kapitel 6.1: Folatstatus im Serum und/oder in den roten Blutkörperchen
- Stand des Wissens zum Zusammenhang von Folatversorgung und verschiedenen Erkrankungen:
 - ✿ Neuralrohrdefekte (Kap. 7)
 - ✿ Zwillingsgeburten (Kap. 8)
 - ✿ andere fötale Fehlbildungen (Kap. 9)
 - ✿ Fehlgeburten (Kap. 10)
 - ✿ Kardiovaskuläre Erkrankungen (Kap. 11)
 - ✿ Tumore (insb. Darm- und Brustkrebs) (Kap. 12)
 - ✿ Maskierung des Vitamin-B12-Mangels (Kap. 13)
 - ✿ Interaktion mit Antiepileptika (Kap. 14)
- Kapitel 15: Medizinethische und Public Health-ethische Aspekte von bevölkerungsbezogenen Intervention

Der vorliegende Bericht ist mit großer Sicherheit von Relevanz weit über die österreichischen Grenzen hinaus: aus diesem Grund wurden auch die Evidenz- und Extraktionstabellen bewusst in englischer Sprache erstellt, um den Wissenstransfer in nicht-deutschsprachige Länder zu erleichtern.

Folsäure-Politik in verschiedenen Ländern

anstehende Entscheidung in Österreich

Bedeutung des Vitamins Folsäure in verschiedenen Zusammenhängen - Themen der nachfolgenden Kapitel

internationale Relevanz, daher englischsprachige Tabellen

2 Folsäure/Folat

Folat ist ein wasserlösliches Vitamin der B-Gruppe, dessen Klärung der chemischen Struktur und Synthese 1946 erstmals gelang. Es ist licht-, temperatur- und säurelabil sowie oxidationsempfindlich [1]. Folsäure wird in Tetrahydrofolat metabolisiert, welches als Coenzym im Stoffwechsel von Aminosäuren (v.a. Homocystein), Purinen, Pyrimidinen, Cholin und in der DNA-Synthese wirkt. Dies ist die wichtigste Coenzym-form, die als Akzeptor und Überträger von C1-Resten fungiert [2, 3].

Folat ist ein wasserlösliches Vitamin der B-Gruppe

2.1 Definitionen

Unter dem Begriff Folate werden etwa 100 Substanzen mit ähnlicher Struktur zusammengefasst. Folate bestehen aus einem Pteridin- und einem Para-Aminobenzoe-Säurering, an dessen Carboxyl-Ende bis zu 8 Glutaminsäurereste gebunden sind. Je nach Anzahl der Glutamyl-Reste unterscheidet man Pteroylmonoglutamate und Pteroylpolyglutamate. In der Nahrung sind sowohl Mono- als auch Polyglutamate enthalten.

Folate bestehen aus 1 Pteridin- und 1 Para-Aminobenzoesäurering mit gebundenen Glutamylresten

Neben der Länge der Glutamyl-Kette unterscheiden sich die natürlichen, in der Nahrung vorkommenden Folate im Hydrierungsgrad des Pteridinrings (dihydriert bzw. tetrahydriert) sowie in der Bindung verschiedener C1-Einheiten an N-5 und N-10 (metylierte Folate). Die gesamten Folatverbindungen der Nahrung bezeichnet man als Nahrungsfolat (NF).

in der Nahrung kommen verschiedene Folate vor

Als Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure = PGA, siehe Abbildung 2.1-1) wird die - in der Natur nicht vorkommende - synthetische Vitaminform bezeichnet. Die synthetische PGA ist nicht methyliert¹ und stellt die höchste Oxidationsstufe dar². Diese Form wird heute für die Herstellung von Vitaminpräparaten und bei der Anreicherung von Lebensmittel eingesetzt [3].

die synthetische Vitaminform heißt Folsäure

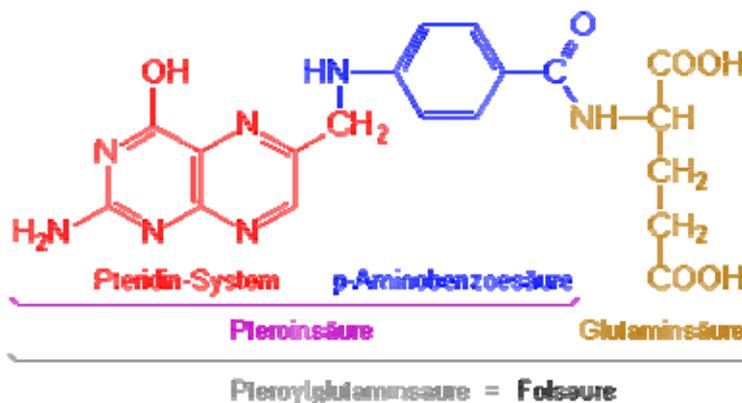


Abbildung 2.1-1: Strukturformel der Folsäure

1 keine C1-Einheiten an N-5 und N-10 gebunden
2 der Pteridinring ist nicht (di- oder tetra-)hydriert

biologisch aktive Folsäure: Tetrahydrofolsäure	<p>Die biologisch aktive Form der Folsäure ist die 5-/6-/7-/8-Tetrahydrofolsäure (THF)³ und ihre Derivate. Im menschlichen Organismus kommt Tetrahydrofolsäure als</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ 5-Methyl-THF (5-MTHF)⁴ ✿ 5,10-Methylen-THF ✿ 5,10-Methenyl-THF und ✿ 5-Formyl-THF
---	---

vor. Die natürliche Wirkform der Folsäure 5-MTHF kann mittlerweile auch synthetisch hergestellt werden. Die Grundlage für die Verwendung von 5-MTHF zur Anreicherung ist die Aufnahme in die Richtlinien 2006/34/EG und 2006/37/EG [3].

2.2 Resorption & Stoffwechsel

Metabolisierung der Folsäure	<p>Polyglutamate werden durch ein Enzym im Dünndarm zu resorbierbaren Monoglutamat-Verbindungen abgebaut. Im portalen Blut finden sich vor allem nichtmethylierte Folate, die in der Leber (bzw. in der Darm-Epithelzelle) in die methylierte Form umgewandelt werden. Die Leber hat eine begrenzte Kapazität Folsäure zu metabolisieren.</p>
Folsäure im Zellstoffwechsel	<p>Im Blut ist überwiegend 5-Methyl-THF (ein Monoglutamat) zu finden und wird in dieser Form auch in die Zellen aufgenommen. Intrazellulär wird THF zur Speicherung in die Polyglutamat-Form übergeführt. Da 5-Methyl-THF ein schlechtes Substrat für die Polyglutamat-Synthase ist, muss diese zuerst demethyliert werden. Die Demethylierung ist der Vitamin-B12-abhängige Stoffwechselschritt, bei dem Homocystein in Methionin übergeführt wird [3].</p>
Folat-Derivate für unterschiedliche Stoffwechselvorgänge verantwortlich	<p>Die verschiedenen Folat-Derivate sind für unterschiedliche Stoffwechselforgänge verantwortlich. So ist beispielsweise 5,10-Methylen-THF in die DNA-Synthese eingebunden. Für den Homocystein-Stoffwechsel ist 5-Methyl-THF notwendig, das über das Enzym 5,10-Methylen-tetrahydrofolat-Reductase (MTHFR) aus 5,10-Methylen-THF gebildet wird. Diese Reaktion ist irreversibel. Daher kann 5-Methyl-THF nur unter Anwesenheit von Vitamin B12 in THF umgewandelt werden, welches wieder die Ausgangssubstanz für die weiteren stoffwechselwirksamen THF-Derivate ist [2, 3] (vgl. Abbildung 2.2-1.2.-1)</p>

2.3 Bioverfügbarkeit

Mono- und Polyglutamate in Lebensmitteln	<p>Monoglutamat wird vom Körper nahezu vollständig (>90%) absorbiert, während Polyglutamate zu ca. 50% verfügbar sind. In den Lebensmitteln sind Mono- und Polyglutamate in sehr stark schwankenden Verhältnissen enthalten. In den aktuellen DACH-Referenzwerten geht man wie in den Dietary Reference Intakes (DRI) von einem Verhältnis von 50:50 zwischen Mono- und Polyglutamaten in der Nahrung aus [4, 5]. Grundsätzlich</p>
---	--

³ kann als Monoglutamat und als Polyglutamat vorliegen

⁴ ein Monoglutamat

internationaler Konsens über Folat-Äquivalent

Das Folat-Äquivalent wird also in Europa und Amerika gleich definiert und es scheint internationaler Konsens über dessen Verwendung. In den wissenschaftlichen Untersuchungen wird das Folat-Äquivalent aber häufig nicht verwendet, sondern Nahrungsfolat und supplementierte Folsäure (PGA) gleichwertig berechnet.

2.4 Täglicher Bedarf: Nationale und internationale Empfehlungen

Folsäure gegen Mangelsymptome

Mit einer Zufuhr von 50 – 100 µg Folsäure (= 100 – 200 µg FÄ) kann man Mangelsymptomen entgegenwirken (siehe Kapitel 2.6). Wird zusätzlich die Höhe der Homocystein-Konzentration im Blut als früher Indikator für eine unzureichende Folat-Versorgung mitberücksichtigt, kann erst mit einer regelmäßigen Aufnahme von 400 µg FÄ eine maximale Senkung des Homocystein-Spiegels erreicht werden [4, 5].

Indikatoren für EAR

Die DRI (siehe Abbildung 2.4-1) haben den EAR (Estimated Average Requirement) für Erwachsene mit 320 µg FÄ festgelegt. Einzelne Indikatoren wurden als unzureichend für die EAR-Festlegung angesehen. Daher hat man (im Gegensatz zu den RDA 1989) eine Kombination von Erythrozyten-Folat, Homocystein-Spiegel und Plasma- oder Serumfolat herangezogen [4, 9].

EAR ist der Zufuhrwert für ausreichende Versorgung von 50% der Gesunden

Der EAR ist der Zufuhrwert, bei dem die Hälfte der Gesunden als ausreichend versorgt gilt. Für die Berechnung der Recommended Dietary Allowance (RDA) als Zufuhrwert, bei dem nahezu alle Gesunden (98%) ausreichend versorgt sind, wurde ein Variationskoeffizient von 10% angenommen. Der RDA errechnet sich aus dem EAR plus den doppelten Variationskoeffizienten: $320 \times 1,2 = 384 = 400 \mu\text{g}$ aufgerundet [4].

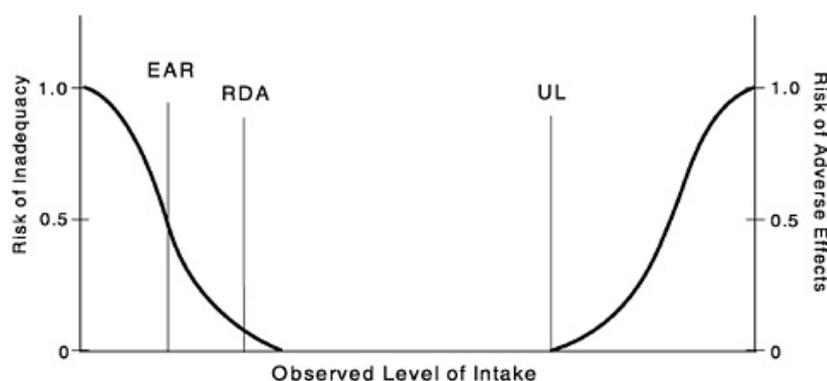


Abbildung 2.4-1: Dietary Reference Intake [4]

Rolle der Folsäure bei Neuralrohrdefektprävention in den DRI berücksichtigt

Die Rolle der Folsäure in der Prävention der Neuralrohrdefekte wurde in den DRI mitberücksichtigt, jedoch nicht bei der Festlegung des EAR, da dies nicht der Definition der EAR (die Hälfte der gesunden Individuen ausreichend zu versorgen) entspricht. 1998 wurde die Evidenz als ausreichend erachtet, um eine Empfehlung zur Reduktion von Neuralrohrdefekten zu formulieren: Frauen, die schwanger werden wollen, sollen zusätzlich zum Nahrungsfolat 400 µg Folsäure (= 800 µg FÄ)

zuführen [4]. Diese Empfehlungen wurden auch von den DACH-Referenzwerten übernommen. Für Schwangere bedeutet dies eine Zufuhrempfehlung von 1400 µg FÄ (600 µg FÄ über die Nahrung + 400 µg PGA Supplement) [5].

Tabelle 2.4-1: Folsäure: empfohlene tägliche Zufuhr [5]

Alter	Folsäure (Nahrungsfolat)		
	µg Äquivalent/Tag ¹	µg/MJ ² (Nährstoffdichte)	
		M	W
Säuglinge			
0 bis unter 4 Monate ³	60	30	32
4 bis unter 12 Monate	80	27	28
Kinder			
1 bis unter 4 Jahre	200	43	45
4 bis unter 7 Jahre	300	47	52
7 bis unter 10 Jahre	300	38	42
10 bis unter 13 Jahre	400	43	47
13 bis unter 15 Jahre	400	36	43
Jugendliche und Erwachsene			
15 bis unter 19 Jahre ⁴	400	38	47
19 bis unter 25 Jahre ⁴	400	38	49
25 bis unter 51 Jahre ⁴	400	39	51
51 bis unter 65 Jahre	400	43	54
65 Jahre und älter	400	48	58
Schwangere ⁴	600		65
Stillende	600		56

¹ Berechnet nach der Summe folatwirksamer Verbindungen in der üblichen Nahrung = Folat-Äquivalente (gemäß neuer Definition)

² Berechnet für Jugendliche und Erwachsene mit überwiegend sitzender Tätigkeit (PAL-Wert 1,4)

³ Hierbei handelt es sich um einen Schätzwert

⁴ Frauen, die schwanger werden wollen oder können, sollten zusätzlich 400 µg synthetische Folsäure (=Pteroylmonoglutaminsäure/PGA) in Form von Supplementen aufnehmen, um N vorzubeugen. Diese erhöhte Folsäurezufuhr sollte spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft erfolgen und während des ersten Drittels der Schwangerschaft beibehalten werden.

Die meisten Länder haben sich in ihren Folsäure-Empfehlungen an den amerikanischen DRI-Empfehlungen orientiert (siehe Tabelle 2.4-2)

Tabelle 2.4-2: Vergleich verschiedener Folsäure-Empfehlungen

	Erwachsene FÄ	Schwangere FÄ	Zulage Schwangerschaft Supplement (FÄ)	Stillende FÄ
USA, Kanada (IOM), 1998 [4, 5, 10-13]	400 µg	600 µg	400 µg (800 µg)	500 µg
DACH, 2000 [4, 5, 10-13]	400 µg	600 µg	400 µg (800 µg)	600 µg
FAO/WHO, 2002 [4, 5, 10-13]	400 µg	600 µg	400 µg (800 µg)	500 µg
Australien, 2006 [4, 5, 10-13]	400 µg	600 µg	400 µg (800 µg)	500 µg
Niederlande, 2000 [4, 5, 10-13]	300 µg	400 µg	400 µg (800 µg)	400 µg
UK, 2004 [4, 5, 10-13]	200 µg	300 g	-	260 µg

2.5 Folsäurereferenzwerte für die Lebensmittelkennzeichnung

**Nährwertkennzeichnungsrichtlinie der EU gibt Referenzwerte vor:
Tagesdosis 200 µg Folsäure in 100 Gramm Lebensmitteln**

Die Referenzwerte für die Kennzeichnung von verpackten Lebensmitteln werden von der Nährwertkennzeichnungsrichtlinie der EU [14] vorgegeben. Im Anhang dieser Richtlinie wird als "Tagesdosis" und somit Referenzwert für die vorgeschriebene Angabe des jeweiligen Prozentsatzes der Tagesdosis, die in 100 Gramm Lebensmittel enthalten sind, ein RDA-Wert für Folsäure von 200 µg Folsäure EU-weit einheitlich normiert. Mindestens 15 Prozent (somit mindestens 30 µg Folsäure) müssen in einem Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel enthalten sein, um einen werblichen Hinweis auf den Folsäuregehalt machen zu dürfen. Die 200 µg RDA aus der Nährwertkennzeichnungsrichtlinie harmonisieren auf den ersten Blick nicht mit der derzeit in Europa von wissenschaftlichen Gesellschaften empfohlenen Tageszufuhr von 400 µg Folsäure-Äqui-valenten. Der RDA-Wert in der Nährwertkennzeichnungsrichtlinie geht auf alte amerikanische Empfehlungen zurück [9]. Der Begriff der Folsäure-Äquivalente wurde erst später eingeführt [4].

Nährwertkennzeichnung ungeachtet unterschiedlicher Bioverfügbarkeit von Folat und synthetischer Folsäure

In der Nährwertkennzeichnung ist es auch heute noch nicht üblich, die unterschiedliche Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolat und angereicherter Folsäure (PGA) zu berücksichtigen. Üblicherweise werden das Nahrungsfolat und die angereicherte synthetische Folsäure in gleicher Art auf den RDA-Tagesbedarf bezogen und nicht in ihrer Bioverfügbarkeit unterschieden. Die Grundausrichtung der Nährwertkennzeichnungsrichtlinie ist bei Nahrungsergänzungsmitteln und bei Lebensmitteln, denen Folsäure zugesetzt wird, den KonsumentInnen eine Abschätzung der zugesetzten Mengen bezogen auf den Bedarf zu geben. Da bei angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln ausschließlich synthetische Folsäure eingesetzt wird, entspricht die dann auf den Etiketten abgedruckte Information auch dem tatsächlichen Beitrag zur Tagesbedarfsdeckung (nach DACH), weil die für die Kennzeichnung als

Referenz heranzuziehenden 200 µg Folsäure (synthetische Folsäure) ohnedies 400 µg Folsäure-Äquivalenten entsprechen.

2.6 Folsäuremangel

In der Vergangenheit wurde ein Folsäuremangel bei manifesten klinischen Zeichen, wie etwa megaloblastischen Blutbildveränderungen angenommen. Diese treten aber erst relativ spät auf, so dass metabolische Veränderungen den Folatmangel weitaus zuverlässiger diagnostizieren; der labormedizinische Referenzbereich für Folsäure ist zudem sehr groß. Es werden deshalb folgende Kriterien herangezogen: unter welcher Minimalversorgung Folsäuremangelkrankungen auftreten und bei welcher Mindestversorgung keine Folsäuremangel-assoziierte funktionelle und metabolische Veränderungen mehr auftreten, also eine optimale Versorgung gewährleistet ist, dazwischen befindet sich ein Versorgungsbereich zunehmender Risikoerhöhung.

Die Messung der Folsäurekonzentration im Plasma bzw. Serum erfasst die Schwankungen in der Folatversorgung, bedingt durch die Ernährung, der Erythrozytenfolatspiegel reflektiert hingegen die Gewebekonzentration bzw. die langfristige Versorgung. In nahezu allen Untersuchungen wurde eine enge und inverse Beziehung zwischen Folat und Homocystein gefunden. Homocystein hat eine diagnostische Sensitivität von 91% bei Personen mit Folatmangel [15]. Bei diätetisch induziertem Folatmangel steigt bei Gesunden bereits nach kurzer Zeit Homocystein an, noch bevor Folat im Serum unter die Normgrenze fällt [16]. Erhöhte Homocysteinwerte treten auch innerhalb des gegenwärtig gültigen Folsäure-Referenzbereiches auf, reagieren jedoch auf Folsäuregabe mit einer Senkung und weisen demnach auf einen (relativen) Mangel an Folat hin. Homocystein wird daher als sensibler Parameter zur Feststellung eines Folatmangels angesehen.

Weitere Funktionstests sind der „Deoxyuridin-Suppression“-Test und der Histidinbelastungstest zur Beurteilung eines funktionellen Folatmangels. Hypersegmentierte Granulozyten treten ca. drei Monate nach Folatzufuhrunterbrechung auf, anschließend ist der Histidintest positiv und nach etwa sechs Monaten ist mit einer makrozytären Anämie zu rechnen [17].

Von einem Folsäuremangel sind auch Zellen mit hoher Teilungsrate, wie z.B. die Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts, betroffen. Dadurch können Symptome wie Schleimhautveränderungen in der Mundhöhle, Durchfälle und Störungen der Fortpflanzung entstehen [1, 2, 4].

Unter Folatmangel kommt es zu Funktionsstörungen der weißen Blutkörperchen, die Auswirkungen auf die Immunlage und Infektanfälligkeit haben können [18].

Nach Daly [1, 2, 4] ist ein Erythrozytenfolatspiegel unter 906nmol/L (=400ng/ml) mit einer zunehmenden Risikoerhöhung für NRD verbunden, allerdings steigt das Risiko bei niedrigen Erythrozytenfolatspiegel überproportional. Das heißt, eine Anhebung des Erythrozytenfolats von <340 nmol/L auf 340-453 nmol/L halbiert das Risiko, und eine weitere Anhebung auf 453-680 nmol/L halbiert das Risiko nochmals. Erythrozytenfolatspiegel >906nmol/L (=400ng/ml) sind mit einer optimalen Risikoreduktion für Neuralrohrdefekte verbunden.

Diagnose eines Folsäuremangels

enge und inverse Beziehung zwischen Folat und Homocystein

Hypersegmentierung von Granulozyten geht Makrozytose oft voraus

Zellen mit hoher Teilungsrate zeigen Störung bei Folsäuremangel

bei niedrigem Erythrozytenfolatspiegel steigt das Risiko für NRD überproportional

Tabelle 2.6-1: Erythrozytenfolatspiegel und NRD-Risikoerhöhung

Erythrozytenfolat (nmol/L)	Risikoerhöhung
<340	8-fach
340-453	4-fach
453-680	3-fach
680-906	2-fach
>906	-

Berechnet aus Daly [1, 2, 4] und Ernährungssurvey 1988 (Thamm 2001)

2.6.1 Zusammenfassung

hohe und niedrige Folatkonzentration

Für Serum-Folat-Konzentrationen ab ca. 6-7 ng/mL ist eine Hypersegmentierung neutrophiler Granulozyten weitgehend ausgeschlossen.

Für Folat-Konzentrationen über (5.5-)6.0 ng/mL ist mit ziemlicher Sicherheit ein Folatmangel auszuschließen. Metabolische Indikatoren für intrazellulären Folatmangel liegen im Normbereich (Homocystein, Cystathionin, DNA-Methylierung, u.a.).

Ein sicherer Folatmangel besteht bei Konzentrationen < 3.5 ng/mL (Serum) und <250 ng/mL (Erythrozyten).

Ein relativer Folatmangel, das heißt ein suboptimaler Risikobereich besteht für Folat-Konzentrationen zwischen 3,5 und (5.5-)6.0 ng/mL.

Folat-Konzentrationen unter (5.5-)6.0 ng/mL sind mit einem zunehmenden Risiko für Neuralrohrdefekte assoziiert.

2.6.2 Ursachen für Mangel

häufigster Vitaminmangel in Industrieländern

Folsäuremangel ist der häufigste Vitaminmangel in den westlichen Industrieländern. Das liegt unter anderem an der modernen Verarbeitung der Getreideprodukte, die zu einem Verlust von bis zu 90% der wertvollen Öle, Vitamine, Mineralien und Fasern führt [19].

mindestens 50µg Folat täglich zur Vermeidung akuter Mangelerscheinungen...

Die Körperreserven an Folat sind bei einer Halbwertszeit von ca. 100 Tagen gering. Um akute klinische Mangelerscheinungen zu vermeiden, müssen zumindest 50 µg täglich aufgenommen werden. Mögliche frühe Anzeichen eines Folatmangels können u.a. Vergeßlichkeit, Schlaflosigkeit, Depression bzw. Stimmungsveränderung und kognitive Dysfunktion sein.

geringe alimentäre Folatzufuhr...

Ein Folsäuremangel der erwachsenen Bevölkerung ist einerseits mit der geringen alimentären Folatzufuhr zu erklären, trotz Aufnahme ausreichender Kalorienmengen und einer ausgewogenen Mischkost kann die Folsäureversorgung problematisch sein.

Verlust durch Lagerung und Zubereitung

Folat ist ein labiles Vitamin, Lagerung, Lichtexposition sowie die Zubereitung von Lebensmitteln können einen großen Teil des Vitamins zerstören. Ein Lagerungs- und Zubereitungsverlust von zumindest 35% des Folats muss berücksichtigt werden [5], beim Kochen von Gemüse gehen über 50% der Folsäure verloren, beim Dünsten immer noch ca. ein Viertel.

Andererseits kann durch Fehlernährung, Alkohol, krankheitsbedingte Absorptionsstörung, Rauchen und Medikamenten-Interaktionen ein Folsäuremangel entstehen (siehe Tabelle 2.6-2). Besondere Beachtung müssen Subgruppen mit einer besonderen Gefährdung für eine Unterversorgung aufgrund eines erhöhten Bedarfs finden.

... sowie Rauchen oder
Medikamente

Zu geringe Aufnahme, Resorptionsstörungen und ein erhöhter Bedarf begünstigen bei bestimmten Gruppen wie etwa bei alten Menschen, Alkoholikern, Kranken, Schwangeren und Kindern eine Unterversorgung.

Tabelle 2.6-2: Ursachen von Folatmangel [3]

Ungenügende Folatzufuhr	Erhöhter Folat-Bedarf	Pharmaka-Interferenzen
Fehlernährung	Frühgeburten	Folatanaloga
Ungenügende Nahrungsmenge	Wachstum	☉ Methotrexat
Zubereitungsverluste	Biologische Reifung	☉ Aminopterin
Lagerungsverluste	Infekte	☉ Pyrimethamin
Malabsorptionssyndrom	Hämolytische Anämie	☉ Triamteren
☉ Zöliakie	Hämodialyse	☉ Trimethoprim
☉ Morbus Crohn	Generalisierte maligne Tumoren	☉ Pentamidin
☉ Colitis Ulcerosa	Schwangerschaft	Pharmaka mit Einfluss auf Resorption und Utilisation
Lebererkrankungen	Laktation	☉ Dipheylhydantoin
Alkoholiker		☉ Primidon
		☉ Barbiturate
		☉ Cycloserin
		☉ Salazosulfapyridin
		☉ Orale Kontrazeptiva
		☉ Acetylsalicylsäure

2.6.3 Betroffene Bevölkerungsgruppen

Aus oben genannten Ausführungen lassen sich folgende Personengruppen als Risikogruppen für einen Folsäuremangel identifizieren:

Risikogruppen für
Folsäuremangel

- ☉ Frühgeborene Kinder
- ☉ Jugendliche
- ☉ Junge Erwachsene
- ☉ Frauen nach einem langfristigen Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva (mit hohem Östrogen-Gehalt)
- ☉ Schwangere Frauen
- ☉ RaucherInnen
- ☉ Menschen mit hohem Fast-Food-Konsum und Außer-Haus-Verpflegung
- ☉ Niedriger sozialer Status
- ☉ Geriatrische Patienten
- ☉ AlkoholikerInnen

- ❖ Patienten mit Zöliakie, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- ❖ DialysepatientInnen
- ❖ PatientInnen mit Methotrexat-Behandlung (z.B. Chronische Polyarthrit)

Damit besteht für Frauen ein besonderes Risiko in mehrfacher Hinsicht.

2.6.4 Erhöhter Folsäurebedarf

genetische Disposition für Folsäuremangel

Genetische Polymorphismen beeinflussen die Aktivität verschiedener Enzyme im Folat- bzw. Homocystein-Stoffwechsel. Beispielsweise sind ca. 5-15% der europäischen Bevölkerung homozygot von einer Punktmutation im Gen für das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase betroffen (C677T-Mutation), die zu einer ca. 75% verringerten Enzym-Aktivität und einer Thermo-Labilität führt [20]. Der homozygote Genotyp für den C677T MTHFR Polymorphismus liegt in Österreich bei 11,9%. [21]. Homozygote Merkmalsträger weisen höhere Homocystein- und niedrigere Folatkonzentrationen auf als Träger des Wildtyps. Diese Unterschiede sind besonders bei niedriger Folatzufuhr ausgeprägt. Aufgrund der verminderten Enzymaktivität besteht ein höherer Folatbedarf, der ab ca. 600 µg sicher gedeckt ist, bzw. profitieren diese Personen von der natürlichen Wirkform 5-MTHF [3, 22].

2.7 Überversorgung mit Folsäure

renale und fäkale Ausscheidung von Folsäure

Die Elimination von Folsäure erfolgt unter einer normalen Folatzufuhr hauptsächlich fäkal. In den Fäzes finden sich aufgrund der mikrobiellen Folatbiosynthese in distalen Darmabschnitten 5- bis 10-fach höhere Folatmengen als in der Nahrung aufgenommen werden. Bei normaler Folatzufuhr werden 5-40 µg/Tag an Folat über den Harn ausgeschieden [4]. Nach therapeutischen oralen oder parenteralen Folsäure-Gaben misst man innerhalb einer Stunde maximale Folsäurekonzentrationen im Serum. In den ersten 6 Stunden werden mehr als 80% renal aus-geschieden, sodass nach 12 Stunden die Basiswerte wieder erreicht werden [1].

in sehr hoher Dosierung Maskierung eines Folsäure mangels

Mit einer Folsäuregabesubstitution (PGA) in sehr hoher Dosierung kann theoretisch ein Vitamin-B12-Mangel maskiert werden, wodurch sich neurologische Störungen (funikuläre Myelose) entwickeln, die nicht durch das Auftreten der hämatologischen Störungen rechtzeitig erkannt werden (siehe Kapitel 13).

verminderte Vitamin-B12-Absorption im Alter

Aus diesem Grund sollte eine Folsäuresuppletierung immer in Verbindung mit Vitamin-B12 erfolgen. Im Alter ist die Absorption des Vitamin-B12 oft vermindert. Aus diesem Grund wird bei älteren Menschen eine Hochdosierung von > 100 µg empfohlen, um die passive Diffusion auszunutzen [2, 5], die sich allerdings nicht für eine generelle Anreicherung eines Lebensmittels eignet.

Höchstgrenzen-Festlegung für Nährstoffzufuhr

In den DRI wird zur Definition der Höchstgrenze eines Vitamins nach den Risiko-Assessment-Schritten des National Research Councils von 1994 vorgegangen. Wenn es möglich ist, wird die Höchstgrenze (Upper Level = UL) aufgrund des No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) festgelegt. Der NOAEL ist die höchste Zufuhr eines Nährstoffes, bei dem kein nachteiliger

Effekt in Humanstudien nachgewiesen werden konnte. Wenn es keine adäquaten Daten zum NOAEL gibt, wird der Lowest-Observed-Adverse-Effect Level (LOAEL) identifiziert. Der LOAEL ist die niedrigste Aufnahme eines Nährstoffes, bei dem nachteilige Effekte nachgewiesen werden können. Zur Herleitung des UL aus dem LOAEL müssen alle möglichen Faktoren der Unsicherheit mitberücksichtigt werden. Je nach Datenlage werden die Unsicherheitsfaktoren eingerechnet [23].

Zur Festlegung des Upper Level (UL) von Folsäure wurden mit Vitamin B12 unterversorgte Fälle, die mit Folsäure, aber nicht mit Vitamin-B12 substituiert wurden, herangezogen. Es gibt keine Daten zum No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL). Der Lowest-Observed-Adverse-Effect Level wurde bei 5 mg Folsäure (ohne Vitamin-B12-Gabe) beobachtet. Mit einem Unsicherheitsfaktor von 5 wurde die Unbedenklichkeitsgrenze (UL) bei 1000 µg supplementierter Folsäure (= 2000 µg FÄ) festgelegt [4], diese Obergrenze von 1mg/Tag bedeutet allerdings nicht, dass darüber hinaus gehende Mengen gefährlich sind.

NOAEL für Folsäure nicht bekannt, LOAEL bei 5 mg. Unbedenklichkeitsgrenze bei 1000 µg supplementierter Folsäure

Tabelle 2.7-1: Upper Levels [23]

Lebensalter	Alter	PGA
UL für Säuglinge	0 - 12 Monate	Nicht zu ermitteln
UL für Kinder	1 - 3 Jahre	300 µg/d
	4 - 8 Jahre	400 µg/d
	9 - 13 Jahre	600 µg/d
	14 - 18 Jahre	800 µg/d
UL für Erwachsene		1,000 µg/d
UL für Schwangere	14 - 18 Jahre	800 µg/d
	19 - 50 Jahre	1,000 µg/d
UL für Stillende	14 - 18 Jahre	800 µg/d
	19 - 50 Jahre	1,000 µg/d

Durch die Gabe von 5-MTHF kann ein Vitamin-B12-Mangel nicht maskiert werden, weil die Vitamin-B12-abhängige Demethylierung von 5-MTHF eine unerlässliche Voraussetzung für die Retention von Folat-Verbindungen in die Zelle ist [3].

bei 5-MTHF-Gabe kein maskierter Vitamin-B12-Mangel

Zunehmende Aufmerksamkeit erlangte in den letzten Jahren nicht-metabolisierte synthetische Folsäure, die im Blut nach einer Folsäure-supplementierung oder Folsäure-Anreicherung von Nahrungsmitteln mit PGA gefunden wurde. Bei einer Folsäure-Supplementation über 0,26 mg wurde diese in verschiedenen Untersuchungen im Blut nachgewiesen. Unter normalen Umständen wird die synthetische Folsäure zuerst reduziert und methyliert, bevor sie als 5-MTHF in den Blutkreislauf kommt (siehe Abbildung 2.3-1).

nicht-metabolisierte synthetische Folsäure im Blut

Ob unmetabolisierte Folsäure nachteilige Effekte auf die Gesundheit hat, ist nicht bekannt [3]. 25-37% der nordamerikanischen Bevölkerung in den USA und Kanada sind bereits vor der obligatorischen Folsäure-Anreicherung 1998 gegenüber 400µg synthetischer Folsäure durch tägliche Supplementeinnahme exponiert, eine Evidenz nachteiliger Effekte liegt nicht vor.

keine Evidenz für nachteilige Effekte nicht-metabolisierter Folsäure

Folsäure besitzt auch nach längerer Anwendung eine geringe Toxizität. Toxizität wird erst ab 50mg/Tag beschrieben [24]. Nach höheren Dosen (> 15 mg/d) werden gastrointestinale Störungen, Schlaflosigkeit, Gemütsstörungen, Reizbarkeit, Erregung und Depression beschrieben [2, 25].

geringe Toxizität von Folsäure

3 Marktübersicht und Rechtliche Situation / Ländervergleich EU

3.1 Folsäureversorgung in der Österreichischen Bevölkerung

Aussagen zur Versorgungslage der österreichischen Bevölkerung an Makro- und Mikronährstoffen liefern die Ernährungsberichte, die im 5-Jahres Rhythmus vom Department für Ernährungswissenschaften der Universität Wien im Auftrag des Gesundheitsministeriums erstellt werden. In Folge werden die einzelnen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich Folsäurezufuhr analysiert und es wird ein Vergleich zwischen den Daten der Ernährungsberichte 2003 und 2008 vorgenommen. Alle Stichproben sind repräsentativ für die Bevölkerungsgruppen. Die Nährstoffaufnahmen berücksichtigen nur zum Teil angereicherte Lebensmittel, wenn entsprechende Angaben zu den Produkten gemacht werden konnten, was selten der Fall war. Supplemente wurden nicht berücksichtigt. Die Zufuhrerhebungen der folgenden Bevölkerungsgruppen werden betrachtet:

- ✿ Kinder
- ✿ Frauen im gebärfähigen Alter
- ✿ Schwangere
- ✿ SeniorInnen (männlich/weiblich)

**Quelle: Ernährungs-
berichte 2003 und 2008
des Gesundheits-
ministeriums**

3.1.1 Kinder

Im Ernährungsbericht 2003 [26] wurde die Evaluation von 3- bzw. 7-Tages-Wiegeprotokollen für die Beurteilung der Nährstoffversorgung der Kinder herangezogen. Für den Ernährungsbericht 2008 wurde ein 3-Tages-Schätzprotokoll evaluiert [27].

**Beurteilung der
Nährstoffversorgung
der Kinder**

Informationen zu den jeweiligen Stichproben

2003 wurde die Stichprobe in 2 Gruppen unterteilt: Vorschulkinder (3-6 Jahre), Schulkinder (7 – 14 Jahre)

Die Gruppe der Vorschulkinder umfasste insgesamt 151 Personen – es wurden 3-Tages-Wiegeprotokolle evaluiert. Die Gruppe der Schulkinder umfasste insgesamt 736 Personen (338 Buben, 398 Mädchen) – es wurden 7-Tages-Wiegeprotokolle evaluiert.

**2003: Wiegeprotokolle
von 151 Vorschulkindern
und 736 Schulkindern**

2008 umfasste die Stichprobe 780 Schulkinder (6-14 Jahre).

Folgende Altersklassifizierung wurde vorgenommen:

- ✿ 6-10 Jahre: 147 Buben, 139 Mädchen
- ✿ 10-12,99 Jahre: 170 Buben, 167 Mädchen
- ✿ 13-14 Jahre: 83 Buben, 74 Mädchen

**2008: Wiegeprotokolle
von 780 Schulkindern in
3 Altersklassen**

Tabelle 3.1-1: Ernährungsbericht Kinder 2003:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) bei Kindern getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (Vorschul- und Schulkinder):		
	Mädchen	Buben
3 bis 6 Jahre:	155 µg ± 57 µg	172 µg ± 118 µg
7 bis 14 Jahre:	169 µg ± 91 µg	132 µg ± 68 µg

2003 unzureichende Folsäureversorgung der österreichischen Kinder

Die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat lag 2003 sowohl für Vorschul- als auch für Schulkinder beträchtlich unter den DACH-Empfehlungen (300 µg Folat-Äquivalent für Vorschulkinder pro Tag; 300-400 µg Folat-Äquivalent für Schulkinder pro Tag). Es muss von einer unzureichenden Folsäureversorgung der österreichischen Kinder ausgegangen werden.

Tabelle 3.1-2: Ernährungsbericht Kinder 2008:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) bei Schulkindern (6-14 Jahren), getrennt nach Altersgruppen:		
	Mädchen	Buben
6 bis 10 Jahre:	158 µg ± 66 µg	155 µg ± 57 µg
10 bis 12,99 Jahre:	153 µg ± 61 µg	150 µg ± 64 µg
13 bis 14 Jahre:	162 µg ± 75 µg	131 µg ± 37 µg

2008 noch immer unzureichende Folsäureversorgung der Kinder

Auch beim Ernährungsbericht 2008 liegt die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat bei den Schulkindern deutlich unter den DACH-Empfehlungen (300-400 µg Folat-Äquivalent für ein Schulkind pro Tag). Es muss nach wie vor von einer unzureichenden Folsäureversorgung der österreichischen Kinder ausgegangen werden.

3.1.2 Erwachsene – Frauen im gebärfähigen Alter

24-h-Verzehrprotokolle für Erwachsene als Grundlage

Sowohl im Ernährungsbericht 2003 als auch 2008 wurde die Evaluation von 24-h-Verzehrprotokollen zur Beurteilung der Nährstoffversorgung der erwachsenen Bevölkerung herangezogen.

Informationen zu den jeweiligen Stichproben

2003 umfasste die Stichprobe 1568 weibliche Teilnehmerinnen.

Stichproben und Altersgruppierungen

Die Altersgruppen wurden folgendermaßen festgelegt: < 24 Jahre / 25-50 Jahre / 51-64 Jahre / > 65 Jahre

2008 umfasste die Stichprobe 1370 weibliche Teilnehmerinnen.

Die Altersgruppen wurden folgendermaßen festgelegt: 18-41 Jahre / 42-65 Jahre

Tabelle 3.1-3: Ernährungsbericht Frauen im gebärfähigen Alter 2003:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent \pm Standardabweichung) bei weiblichen Erwachsenen im gebärfähigen Alter, getrennt nach Altersgruppen:	
< 24 Jahre:	256 μ g \pm 110 μ g
25 bis 50 Jahre:	264 μ g \pm 120 μ g

Die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat lag 2003 deutlich unter den DACH-Empfehlungen (400 μ g Folat-Äquivalent für Erwachsene pro Tag). Es wird von einer unzureichenden Folsäureversorgung der österreichischen Erwachsenen gesprochen.

2003: unzureichende Folsäureversorgung der österreichischen Erwachsenen

Tabelle 3.1-4: Ernährungsbericht Frauen im gebärfähigen Alter 2008:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent \pm Standardabweichung) bei weiblichen Erwachsenen im gebärfähigen Alter, getrennt nach Altersgruppen:	
18 bis 41 Jahre:	205 μ g \pm 107 μ g
42 bis 65 Jahre:	222 μ g \pm 106 μ g

Auch beim Ernährungsbericht 2008 liegt die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat deutlich unter den DACH-Empfehlungen (400 μ g Folat-Äquivalent für Erwachsene pro Tag). Die Folsäurezufuhr der österreichischen Bevölkerung verzeichnet im Vergleich zu 2003 sogar noch einen weiteren leichten Rückgang.

2008: noch immer unzureichende Folsäureversorgung

3.1.3 Schwangere

Sowohl im Ernährungsbericht 2003 als auch 2008 wurde die Evaluation von 24-h-Verzehrsprotokollen zur Beurteilung der Nährstoffversorgung der Schwangeren herangezogen.

24-h-Verzehrsprotokolle für Schwangere

Informationen zu den jeweiligen Stichproben

2003 umfasste die Stichprobe 254 schwangere Frauen (108 davon waren in der 21. bis 30. Schwangerschaftswoche, 146 waren in der 31. bis 40. Schwangerschaftswoche).

Stichprobe und Altersgruppierungen Schwangere 2003

Die Altersgruppen wurden folgendermaßen festgelegt:
< 25 Jahre, 25-35 Jahre, 36-45 Jahre

2008 umfasste die Stichprobe 270 schwangere Frauen.

Stichprobe und Altersgruppierungen Schwangere 2008

Es wurde keine Altersklassifizierung vorgenommen. Die befragten Frauen waren zwischen 20 und 40 Jahren alt.

Tabelle 3.1-5: Ernährungsbericht Schwangere 2003:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) bei Schwangeren, getrennt nach Altersgruppen:	
< 25 Jahre:	253 µg ± 112 µg
25-35 Jahre:	245 µg ± 107 µg
36-45 Jahre:	237 µg ± 113 µg

2003 Zufuhr von Nahrungsfolat für Schwangere unzureichend

Die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat lag 2003 deutlich unter den DACH-Empfehlungen (600 µg Folat-Äquivalent für Schwangere pro Tag; ergibt sich aus 400 µg für Erwachsene plus empfohlene Mehr-aufnahme von 200 µg).

Im Mittel wurde nicht einmal die Hälfte der DACH-Empfehlung von den untersuchten schwangeren Frauen erreicht.

Die Aufnahme an Nahrungsfolat wird daher für Schwangere als unzureichend charakterisiert.

Tabelle 3.1-6: Ernährungsbericht Schwangere 2008:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) bei Schwangeren:		
20 – 40 Jahre:	237 µg ± 143 µg	
Es wurde eine Aufteilung der Stichprobe hinsichtlich Herkunftsland vorgenommen und die mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) berechnet:		
Herkunft	Anzahl Schwangere	Folsäurezufuhr
Österreich	172	248 µg ± 161 µg
Gemischte Herkunft	32	209 µg ± 84 µg
Türkei	33	231 µg ± 127 µg
Ex-Jugoslawien	24	209 µg ± 96 µg

Folsäure-Supplemente erhoben, aber nicht gesondert ausgewertet

Die Einnahme von Folsäure-Supplementen wurde im Rahmen der Erhebung abgefragt – bei der Auswertung wurde dies jedoch nicht gesondert berücksichtigt. Die ermittelten Werte stammen aus den Evaluierungen der 24-h-Recalls.

1/3 der Schwangeren nahmen Folsäure-supplemente

Die Befragung bezüglich der Supplemente ergab, dass 1/3 der Schwangeren Folsäuresupplemente einnimmt. Von diesem Drittel haben 78% bereits vor dem Beginn der Schwangerschaft mit der Folsäure-supplementierung begonnen; in dieser Stichprobe der Schwangeren haben 26% Folsäuresupplemente, entsprechend der Empfehlung zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme, genommen.

Nahrungsfolat-Aufnahme von Schwangeren unzureichend und verbesserungswürdig

Im Mittel wurde auch 2008 nicht einmal die Hälfte der DACH-Empfehlung von den untersuchten schwangeren Frauen erreicht. Die Aufnahme an Nahrungsfolat wird daher für Schwangere als deutlich unzureichend und verbesserungswürdig charakterisiert. Die Versorgung mit Folsäure dürfte allerdings geringfügig besser sein, als sie durch das 24-h-Verzehrprotokoll dargestellt werden kann.

Die Ergebnisse des Ernährungsberichts 2008 zeigen in Bezug auf die Erreichung der DACH-Empfehlungen für schwangere Frauen folgendes Bild (Aufnahme als Folat-Äquivalent angegeben): 94% der untersuchten Schwangeren sind mit einer täglichen Folsäureaufnahme $\leq 400 \mu\text{g}$ unzureichend versorgt. Bei 5,6% der untersuchten Schwangeren liegt die tägliche Folsäureaufnahme zwischen $400 \mu\text{g}$ und $600 \mu\text{g}$. 0,4% der untersuchten Schwangeren nehmen täglich mehr als $600 \mu\text{g}$ Folsäure-Äquivalente auf. 26% der Schwangeren in dieser Stichprobe nehmen Folsäuresupplemente empfehlungskonform.

tägliche Folsäureaufnahme von Schwangeren im Ernährungsbericht 2008

3.1.4 SeniorInnen

Im Ernährungsbericht 2003 wurde die Evaluation von 24-h-Verzehrprotokollen zur Beurteilung der Nährstoffversorgung der SeniorInnen herangezogen. Im Ernährungsbericht 2008 wurde die Evaluation eines 3-Tage-Ernährungsprotokoll zur Beurteilung der Nährstoffversorgung herangezogen.

24-h-Verzehrprotokolle für Nährstoffversorgung von SeniorInnen

Informationen zu den jeweiligen Stichproben

2003 umfasste die Stichprobe 557 weibliche und 88 männliche TeilnehmerInnen.

Stichprobe und Altersgruppierungen SeniorInnen 2003

Die Altersgruppen wurden folgendermaßen festgelegt: 55-64 Jahre, 65-74 Jahre, 75-84 Jahre, > 84 Jahre

2008 umfasste die Stichprobe 302 weibliche und 121 männliche TeilnehmerInnen.

Stichprobe und Altersgruppierungen SeniorInnen 2008

Die Altersgruppen wurden folgendermaßen festgelegt: 55-64 Jahre, 65-74 Jahre, 75-84 Jahre, > 84 Jahre

Tabelle 3.1-7: Ernährungsbericht SeniorInnen 2003:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent \pm Standardabweichung) bei SeniorInnen, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht:		
	Weiblich	Männlich
55-64 Jahre:	223 $\mu\text{g} \pm 88 \mu\text{g}$	234 $\mu\text{g} \pm 92 \mu\text{g}$
65-74 Jahre:	210 $\mu\text{g} \pm 68 \mu\text{g}$	232 $\mu\text{g} \pm 70 \mu\text{g}$
75-84 Jahre:	189 $\mu\text{g} \pm 67 \mu\text{g}$	232 $\mu\text{g} \pm 80 \mu\text{g}$
> 84 Jahre:	166 $\mu\text{g} \pm 60 \mu\text{g}$	174 $\mu\text{g} \pm 61 \mu\text{g}$

Die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat lag 2003 deutlich unter den DACH-Empfehlungen ($400 \mu\text{g}$ Folsäure-Äquivalent für Erwachsene pro Tag). Zwischen den Geschlechtern war der Unterschied nur geringfügig. Die niedrigsten Zufuhrmengen wiesen die Höchstbetagten auf. Insgesamt wird jedoch von einer unzureichenden Folsäurezufuhr der österreichischen SeniorInnen gesprochen.

Nahrungsfolat-Zufuhr bei SeniorInnen 2003 deutlich unter DACH-Empfehlungen

Tabelle 3.1-8: Ernährungsbericht SeniorInnen 2008:

Mittlere tägliche Folsäurezufuhr (Mittelwert, angegeben als Folat-Äquivalent ± Standardabweichung) bei SeniorInnen, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht:		
	Weiblich	Männlich
55-64 Jahre:	210 µg ± 65 µg	188 µg ± 69 µg
65-74 Jahre:	178 µg ± 54 µg	190 µg ± 60 µg
75-84 Jahre:	163 µg ± 47 µg	186 µg ± 40 µg
> 84 Jahre:	175 µg ± 49 µg	187 µg ± 72 µg

weiterer Rückgang der Nahrungsfolat-Zufuhr bei SeniorInnen 2008

Auch beim Ernährungsbericht 2008 liegt die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat deutlich unter den DACH-Empfehlungen. Im Vergleich zu 2003 hat sich die Situation keinesfalls verbessert – ein weiterer geringfügiger Rückgang der Zufuhrmenge ist zu verzeichnen.

Daten zu Folsäure im Serum erhoben, aber nicht verfügbar

Folsäurebestimmungen im Serum bzw. in den Erythrozyten wurden im Rahmen des aktuellen Ernährungsberichtes 2008 erhoben, die Daten stehen aber zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung.

österreichische Untersuchung zur Folatversorgung an gesunden Frauen

In einer Untersuchung in Salzburg und Tirol [20] an 328 gesunden Frauen unter 45 Jahren zeigte sich, dass unter Berücksichtigung der Kombination aus Folatkonzentration im Serum, der Homocystein-konzentration und des Vitamin-B12-Status 23,9% der untersuchten Frauen einen Folatmangel haben, 55,8% suboptimal versorgt sind und nur 20,3% sicher (optimal) versorgt sind.

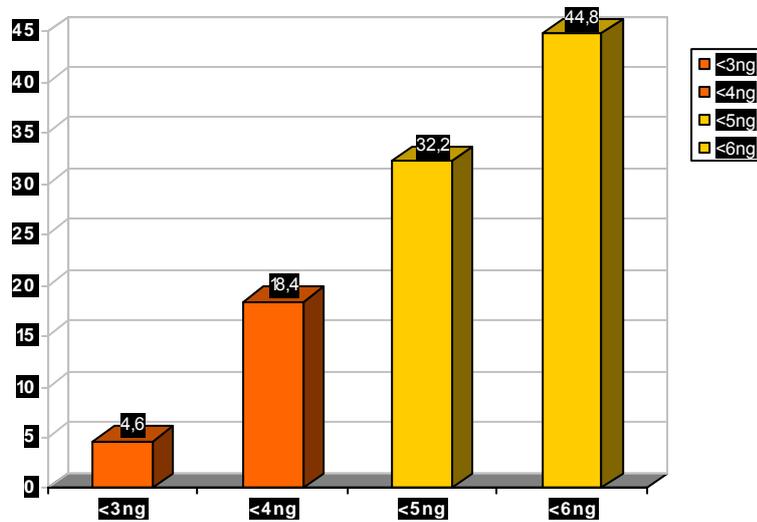


Abbildung 3.1-1: Folat (Plasma), Frauen < 45Jahre (n=348). Angaben in %.
Quelle: Untersuchung in Salzburg/Tirol. O. Stanger

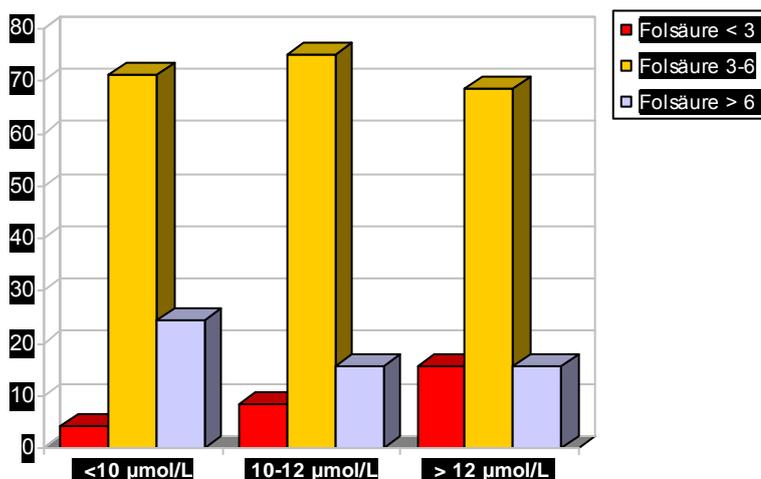


Abbildung 3.1-2: Homocystein, Folat (Plasma), Frauen < 45Jahre (n=348).
Angaben in %. Quelle: Untersuchung in Salzburg/Tirol. O. Stanger

3.2 Folsäureangereicherte Lebensmittel in Österreich – ein Marktüberblick

3.2.1 Rechtlicher Exkurs

Es existiert eine Vielzahl an folsäureangereicherten Lebensmitteln auf dem österreichischen Markt. Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitaminen ist europaweit durch die Verordnung (EG) NR. 1925/2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln harmonisiert. Diese Verordnung regelt die Voraussetzungen für die (freiwillige) Zugabe von Vitaminen und Mineralstoffen zu Lebensmitteln und legt abschließend auch fest, in welchen chemischen Verbindungen Vitamine und Mineralstoffe Lebensmitteln zugesetzt werden dürfen. Ein Produkt, das entsprechend dieser Verordnung in Verkehr gebracht wird, kann grundsätzlich in allen Mitgliedsstaaten verkauft werden. Eine Einschränkung des Inverkehrbringens in einem Mitgliedsstaat ist nur aus begründeten Gesundheitsbedenken aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse möglich. Jedwede Form der Einschränkungen muss „verhältnismäßig“ sein, d. h. der jeweils geringste Eingriff in den freien Warenverkehr, der zum gewünschten Erfolg führt, muss angewendet werden. Gesetzliche Maßnahmen, die ein Mitgliedsstaat aufgrund von Sicherheitsbedenken trifft wie z. B. ein Verbot oder eine Einschränkung der Anreicherung von (bestimmten) Lebensmitteln mit einem Vitamin, das im Anhang der VO aufgelistet ist, müssen der EU-Kommission gemeldet werden (Notifizierungsverfahren). Diese prüft unter Einholung einer entsprechenden Expertise der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde, ob die der Maßnahme zugrunde liegenden (neuen) wissenschaftlichen Erkenntnisse die Maßnahme tatsächlich rechtfertigen und ob die Maßnahme verhältnismäßig ist. Fällt die Prüfung positiv aus, darf ein Mitgliedsstaat

Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitaminen europaweit durch Verordnung (EG) NR. 1925/2006 harmonisiert

<p>Verordnung sieht optionales Meldeverfahren in den Mitgliedsstaaten vor</p>	<p>die Maßnahme beibehalten. Andernfalls muss er die Maßnahme aufheben oder riskiert ein (teures) Vertragsverletzungsverfahren.</p> <p>In der VO ist vorgesehen, dass Mitgliedsstaaten zum Zwecke der leichteren Marktüberwachung ein Meldeverfahren vorsehen können. Österreich hat von dieser Möglichkeit nicht Gebrauch gemacht, daher fehlt hierzulande auch ein genereller Überblick über den Anreicherungsmarkt. In Dänemark oder Holland beispielsweise ist ein solches Verfahren eingeführt worden. Dort müssen angereicherte Produkte, die in Verkehr gebracht werden sollen, vorher bei der Behörde „gemeldet“ werden. Eine Untersagung des Inverkehrbringens ist dabei nicht vorgesehen (bzw. EU-rechtlich auch nicht möglich), wenn die Produkte den Vorgaben der Verordnung entsprechen.</p>
<p>einheitliche Höchstmengen von Vitaminen und Mineralstoffen in angereicherten Lebensmitteln EU weit</p>	<p>Die VO sieht vor, dass aus Sicherheitsgründen auch Höchstmengen von Vitaminen und Mineralstoffen, die in angereicherten Lebensmitteln möglich sind, EU-weit einheitlich eingeführt werden [28]. An diesen Höchstmengen wird derzeit (Sept. 2008) intensiv gearbeitet [29]. Bis zum Erlassen von gemeinschaftlich gültigen Höchstmengen können Mitgliedsstaaten daher auf ihrem Territorium zum Schutz der Volksgesundheit eigene Höchstmengen vorsehen, die aber den Binnenmarkt nicht unverhältnismäßig einschränken dürfen. Die Niederlande z. B. machen von dieser Möglichkeit Gebrauch, indem bei Folsäure eine Höchstmenge von 100 µg je 100 Gramm Lebensmittel eingeführt wurde und Lebensmittel mit höheren Gehalten eine spezielle Genehmigung des Gesundheitsministeriums brauchen.</p>
<p>Österreich hat weder Meldeverfahren noch gesetzliche Höchstmengen</p>	<p>In Österreich gibt es weder ein Meldeverfahren für angereicherte Produkte noch gesetzliche Höchstmengen für eine maximal erlaubte Anreicherungs- menge von Folsäure in Lebensmitteln. Es sind dies-bezüglich – im Unterschied zu Höchstmengen an Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln – auch keine Regelungen im Codex Alimentarius Austriacus⁵ vorhanden.</p>
<p>Situation in anderen Mitgliedsstaaten ähnlich</p>	<p>Die Situation in anderen Mitgliedsstaaten ist jener in Österreich ähnlich. Außer in Dänemark und den Niederlanden gibt es in keinem Mitglieds-land Einschränkungen hinsichtlich der freiwilligen Anreicherungen von Lebensmitteln mit Folsäure.</p>

3.2.2 Marktüberblick Österreich

Test der AK Wien zur Folsäure-Anreicherungspraxis von Lebensmitteln 2008

Im Juni 2008 wurde ein Test der *Arbeiterkammer/AK Wien* zur Anreicherungspraxis von Lebensmitteln mit Folsäure in Österreich veröffentlicht. Folgende Aspekte wurden im Rahmen dieses Tests erhoben:

- ✿ Überblick über das Angebot an folsäureangereicherten Produkten (welche Lebensmittelgruppen, welche Produkte)
- ✿ Ernährungsphysiologische Bewertung der folsäureangereicherten Produkte
- ✿ Bewertung der Anreicherungspraxis

⁵ Österreichisches Lebensmittelbuch – enthält objektivierte Sachverständigengutachten zu verschiedenen Lebensmitteln, die österreichische Handelsbräuche unter Berücksichtigung der allgemeinen Konsumentenerwartungen festlegen und normativen Charakter in Österreich haben, allerdings nicht rechtsver-bindlich sind.

- ✿ Bewertung der Preisgestaltung
- ✿ Beurteilung, ob eine für Nichtschwangere ausreichende Folsäurezufuhr durch Integration von folsäureangereicherten Lebensmitteln in den Speiseplan möglich und realistisch ist

Die Marktbegehung für den AK-Test erfolgte im Februar 2008 – alle hier veröffentlichten Informationen beziehen sich auf das zu diesem Zeitpunkt erhältliche Produktsortiment. Es wurde eine Stichprobenerhebung durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der Zwischenzeit in einzelnen Fällen Rezepturänderungen oder Änderungen in der Anreicherungspraxis vorgenommen wurden.

Marktüberblick zur Folsäure-Anreicherung

In folgenden Produktgruppen wird mit synthetisch hergestellter Folsäure angereichert:

- ✿ Fruchtsäfte/Fruchtsaftgetränke/Dicksäfte
- ✿ Energy-Drinks
- ✿ Tees (Beutel)
- ✿ Streichfette
- ✿ Süße Brotaufstriche
- ✿ Milchprodukte
- ✿ Sojaprodukte
- ✿ Kakaopulver
- ✿ Zuckerl/Bonbons/Fruchtgummis
- ✿ Frühstückscerealien und Müslis
- ✿ Schoko-/Cerealienriegel, Fruchtschnitten
- ✿ Instantsuppen
- ✿ Instantsaucen
- ✿ Instant-Fertiggerichte

**mit Folsäure
angereicherte
Produktgruppen**

Im AK-Test wurden vier Produktkategorien erfasst – jene Lebensmittelgruppen, die am häufigsten mit Folsäure angereichert werden (Getränke, Frühstückscerealien, Süßigkeiten) und eine Gruppe „Sonstiges“ (Streichfette, Milchprodukte, Instantprodukte [Kakaogetränke, Instantsuppen, -sauen, -fertiggerichte]).

**4 Produktkategorien im
AK-Test: Getränke,
Frühstückscerealien,
Süßigkeiten, „Sonstiges“**

Tabelle 3.2-1: Übersicht Produktkategorien und folsäureangereicherte Lebensmittel des AK-Wien Tests

GETRÄNKE	Verpackungseinheit Milliliter	Gehalt µg Folsäure pro 100 g	% des RDA - Werts (= 200 µg Folsäure/Tag)	Produktmenge (g) für 15% RDA
Mautner Markhof Multivitamin Mehrfruchtsirup (Dicksaft)	700	14,3	7	210
Pago Breakfast Cocktail + 10 Vitamine, Mehrfruchtgetränk	750	30	15	100
Spar Aktiv Frühstück Orange/Banane/Joghurt	1000	30	15	100
Hohes C Multivitamin Multi Frucht Mehrfruchtsaft	1000	100	50	30
Rauch Bravo Multivit Mehrfruchtsaftgetränk	500	30	15	100
Plus trendy Isorate, Pineapple- Strawberry, Isotonisches Diät- Erfrischungsgetränk	500	6	3	500
Stress Less Koffeinfreie Energie, Erfrischungsgetränk mit Holundergeschmack	250	200	100	15
nöm-Fastendrink , Apfel-Karotte	700	20	10	150
Schärdinger "Die schlanke Linie" Buttermilch Drink, Heidelbeer	500	60	30	50
Schärdinger feiner Vanilletraum, Milchmischgetränk	750	30	15	100
SÜSSIGKEITEN	Gramm			
Vitamin mix soft & sour Fruchtgummi mit 8 Vitaminen	250	200	100	15
granini Frucht Bonbons Multi Vitamin gefüllte Bonbons	125	700	350	4
Candies World Gefüllte Zitronen- und Orangenbonbons mit 10 Vitaminen	300	600	300	5
nimm 2 Orangen und Zitronenbonbons mit wertvollen Vitaminen	250	800	400	4
Multi Vitamin Bonbons Orange Zitrone mit 10 Vitaminen	150	600	300	5
Dextro Energy tropical + 10 vitamine	2x47	200	100	15
Haribo forever fun vitamin + mineral fruchtgummi	150	200	100	15
Vitamin Friends Gummibonbons mit Vitaminen	300	200	100	15
Ovomaltine Milkschokolade	100	50	25	60
Ovomaltine Crunchy Cream, Brottaufstrich	400	67	33,5	45

CEREALIEN UND RIEGEL	Gramm			
Knusperone Wellness Flakes, knusprige Flakes aus Reis und Vollkornweizen	750	350	175	9
Famili Wheat & Flakes knusprige Getreideflakes aus Reis und Vollkornweizen	750	347	173,5	9
Kellogg's Special K, Flakes aus Reis und Weizen	375	334	167	9
Nestle Clusters Mandel Nuss, Weizenvollkornflakes mit Nuss-Mandel-Stückchen	375	170	85	18
Nestle Fitneß Knusprige Flakes mit Vollkornweizen	375	340	170	9
clever Cornflakes	500	170	85	18
Schneekoppe 10 Früchte 10 Vitamine Müsli	100	165	82,5	18
well & active Wellness Riegel, Fruchtriegel Orange	5x30	256	128	12
Morning sun Cereal-Bar, Cerealienriegel mit Milcherzeugnissen	6x27	125	62,5	24
Ovomaltine Knusperschnitte, gefüllte Waffeln in Milkschokolade	3x30	67	33,5	45
SONSTIGE LEBENSMITTEL	Gramm			
Becel Halbfett Diät-Margarine	250	500	250	6
Becel pro activ, Diät-Halbfettmargarine mit Pflanzensterinzusatz	250	500	250	6
Rama Idee Halbfettmargarine	500	300	150	10
Die schlanke Linie Naturjoghurt	180	60	30	50
Die schlanke Linie Frühstücksjoghurt Pfirsich & Cerealien	150	45	22,5	67
benco power plus, Trinkkakaomischung (Pulver)	1000	20	10	150
Maggi feel good Mediterrane Gemüsepfanne	152	22	11	136
Knorr Vitamin plus, Basis für Gemüse-Auflauf	60	39	19,5	77
Knorr Vitamin plus Hühnersuppe mit Frühlingsgemüse	58	24	12	125
Knorr Vitamin plus Farfalle in Blattspinat Sauce mit Bärlauch	153	18	9	167

Der Test umfasste eine ernährungswissenschaftliche Bewertung der Produkte sowie eine Bewertung der Anreicherungen (Folsäure und andere Anreicherungen). Weiters wurde auch noch eine Preisbewertung vorgenommen. In Folge wird auf die ernährungswissenschaftlichen Bewertungen und auf die Anreicherungsbewertungen näher eingegangen.

Test umfasste ernährungswissenschaftliche Produkt-, Anreicherungs- und Preisbewertung

3.2.3 Ernährungswissenschaftliche Bewertung der folsäureangereicherten Produkte

Kriterien für die ernährungswissenschaftliche Bewertung

Ampelkennzeichnung für ernährungswissenschaftliche Bewertung

Die ernährungswissenschaftliche Bewertung erfolgte gemäß der Kriterien des Vorschlags der AK vom Juli 2007 zur Ampelkennzeichnung [30]. Aufgrund des jeweiligen Gehalts an Fett, gesättigten Fetten, Zucker und Salz in 100 Gramm Lebensmittel wurde rot (für viel), oder gelb (für mittel) oder grün (für wenig) zugeteilt.

„rot“ nur in geringen Mengen empfohlen

Ist ein Produkt bei einem oder mehreren der genannten Nährstoffe „rot“, bekommt es in der ernährungswissenschaftlichen Bewertung ein „nicht empfehlenswert“. Das Produkt sollte somit selten (bzw. in geringen Mengen) konsumiert werden. Eine ausgewogene Ernährung lässt durch-aus drei bis fünfmal „rot“ am Tag je Nährstoff zu, wenn die entsprechenden Verzehrsmengen des Produktes nicht sehr hoch sind.

Tabelle 3.2-2: Ampel-Kriterien für Lebensmittel

	Grün (wenig)	Gelb (mittel)	Rot (viel)	kritische Menge
Fett	<3g/100g	3-20g/100g	>20g/100g	>21g/Portion
Gesättigte Fette	<1,5g/100g	1,5-5g/100g	>5g/100g	>6g/Portion
Zucker ⁶ (gesamt)	<5g/100g	5-15g/100g	>15g/100g	>18g/Portion
Salz	<0,3g/100g	0,3-1,5g/100g	>1,5g/100g	>2,4g/Portion

Tabelle 3.2-3: Ampel-Kriterien für Getränke

	Grün (wenig)	Gelb (mittel)	Rot (viel)
Fett	<1,5g/100ml	1,5-10g/100ml	>10g/100ml
Gesättigte Fette	<0,75g/100ml	0,75-2,5g/100ml	>2,5g/100ml
Zucker ⁶ (gesamt)	<2,5g/100ml	2,5-7,5g/100ml	>7,5g/100ml
Salz	<0,3g/100ml	0,3-1,5g/100ml	>1,5g/100ml

Ergebnisse der ernährungswissenschaftlichen Bewertung:

- ✱ Getränke: 4 Produkte (40%) wurden als „gut“ bewertet, 2 weitere (20%) als „bedingt ok“ und 4 Produkte (40%) als „zu süß“.
- ✱ Süßigkeiten: Alle Produkte sind „zu süß“, 2 der getesteten Produkte sind zusätzlich noch „zu fett“ und „enthalten zu viele gesättigte Fettsäuren“. Süßigkeiten sollten – ganz egal ob angereichert oder nicht – nur gelegentlich in kleinen Mengen verzehrt werden.

⁶ Der Zucker-Referenzwert wurde in den AK-Kriterien zwischenzeitlich herabgesetzt. Er liegt nun bei 5-12,5g (gelb) bzw. > 12,5g (rot) bei Lebensmitteln bzw. jeweils der Hälfte bei den Getränken. Dies wurde aus Homogenitätsgründen nötig, da die britische Food Standards Agency, deren Kriterien dem AK-Vorschlag zugrunde liegen, die Zuckerwerte im Sommer 2008 herabgesetzt hat und auch die Verbraucherzentrale Bundesverband (deutsche Konsumentenschutzorganisation) bzw. der Verein für Konsumenteninformation mit diesen neuen Zuckerwerten „ampelt“.

- ❖ Cerealien/Riegel: Kein Produkt wurde als „gut“ bewertet, jedoch 7 Produkte (70%) erhalten die Bewertung „bedingt ok“. 3 Produkte (30%) wurden als „zu süß“ eingestuft.
- ❖ Sonstige Lebensmittel: 5 Produkte (50%) wurden als „gut“ bewertet, 3 weitere (30%) als „bedingt ok“. 1 Produkt (10%) wird als „zu salzig“ bewertet, ein weiteres Produkt kann nicht bewertet werden, da der Natriumgehalt nicht angeführt ist.

Tabelle 3.2-4: Ernährungswissenschaftliche Bewertung: Getränke und Süßigkeiten

Getränke	ernährungswiss enschaftl. Bewertung	Süßigkeiten	Ernährungswissenschaftl. Bewertung
Mautner Markhof Multivitamin Mehrfruchtsirup verdünnt 1:6	zu süß	Vitamin mix soft & sour Fruchtgummi mit 8 Vitaminen	zu süß
Pago Breakfast Cocktail + 10 Vitamine, Mehrfruchtgetränk	gut	granini Frucht Bonbons Multi Vitamin gefüllte Bonbons	zu süß
Spar Aktiv Frühstück Orange/Banane/Joghurt	zu süß	Candies World Gefüllte Zitronen- und Orangenbonbons mit 10 Vitaminen	zu süß
Hohes C Multivitamin Multi Frucht Mehrfruchtsaft	gut	nimm 2 Orangen und Zitronenbonbons mit wertvollen Vitaminen	zu süß
Rauch Bravo Multivit Mehrfruchtsaftgetränk	zu süß	Multi Vitamin Bonbons Orange Zitrone mit 10 Vitaminen	zu süß
Plus trendy Isorate, Pineapple- Strawberry, Isotonisches Diät- Erfrischungsgetränk	bedingt ok	Dextro Energy tropical + 10 vitamine	zu süß
Stress Less Koffeinfreie Energie, Erfrischungsgetränk mit Holundergeschmack	zu süß	Haribo forever fun vitamin + mineral fruchtgummi	zu süß
nöm-Fastendrink , Apfel- Karotte	gut	Vitamin Friends Gummibonbons mit Vitaminen	zu süß
Schärdinger "Die schlanke Linie" Buttermilch Drink, Heidelbeer	gut	Ovomaltine Milkschokolade	zu süß, zu Fett, zu viele gesättigte Fettsäuren
Schärdinger feiner Vanilletraum, Milchmischgetränk	bedingt ok	Ovomaltine Crunchy Cream, Brottaufstrich	zu süß, zu Fett, zu viele gesättigte Fettsäuren

Tabelle 3.2-5: Ernährungswissenschaftliche Bewertung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel

Cerealien/Riegel	Ernährungswiss. Bewertung	Sonstige Lebensmittel	Ernährungswiss. Bewertung
Knusperone Wellness Flakes, knusprige Flakes aus Reis und Vollkornweizen	bedingt ok	Becel Halbfett Diät-Margarine	gut
Famili Wheat & Flakes knusprige Getreideflakes aus Reis und Vollkornweizen	bedingt ok	Becel pro activ, Diät-Halbfettmargarine mit Pflanzensterinzusatz	gut
Kellogg's Special K, Flakes aus Reis und Weizen	bedingt ok	Rama Idee Halbfettmargarine	gut
Nestle Clusters Mandel Nuss, Weizenvollkornflakes mit Nuss-Mandel-Stückchen und Mandelblättchen	bedingt ok	Die schlanke Linie Naturjoghurt	gut
Nestle Fitneß Knusprige Flakes mit Vollkornweizen	bedingt ok	Die schlanke Linie Frühstücksjoghurt Pfirsich & Cerealien	gut
clever Cornflakes	bedingt ok	benco power plus, Trinkkakaomischung, 100ml Getränk (20g + 200ml fettarme Milch)	bedingt ok
Schneekoppe 10 Früchte 10 Vitamine Müsli	bedingt ok	Maggi feel good Mediterrane Gemüsepfanne	nicht bewertbar
well & active Wellness Riegel, Fruchtriegel Orange	zu süß, moderater Fettgehalt	Knorr Vitamin plus, Basis für Gemüse-Auflauf	zu salzig
Morning sun Cereal-Bar, Cerealienriegel mit Milcherzeugnissen	zu süß, zu viele gesättigte Fette, grenzwertiger Fettgehalt	Knorr Vitamin plus Hühnersuppe mit Frühlingsgemüse	bedingt ok
Ovomaltine Knusperschnitte, gefüllte Waffeln in Milchsokolade	zu fett, zu süß, zu viele gesättigte Fette	Knorr Vitamin plus Farfalle in Blattspinat Sauce mit Bärlauch	bedingt ok

Bewertung der folsäureangereicherten Produkte fast zur Hälfte nicht ok

Nimmt man eine Gesamtbewertung aller folsäureangereicherten Produkte hinsichtlich ernährungswissenschaftlicher Kriterien vor, zeigt sich folgendes Bild:

- ❖ 23% sind aus ernährungswissenschaftlicher Sicht sinnvoll
- ❖ 30% sind aus ernährungswissenschaftlicher Sicht bedingt ok
- ❖ 45% sind aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht ok (weil zu süß, zu fett oder zu salzig)
- ❖ 2% sind nicht bewertbar: Dabei handelt es sich um ein Produkt der Kategorie „sonstige Lebensmittel“. Aufgrund der Nährwertkennzeichnung in Form der „kleinen Vier“ konnten keine Rückschlüsse auf den Zucker- bzw. auf den Salzgehalt gezogen werden.

verbesserungswürdige Situation

Somit zeigt sich ein durchaus verbesserungswürdiges Bild – weniger als Viertel der folsäureangereicherten Produkte sind aus ernährungswissenschaftlicher Sicht sinnvoll.

3.2.4 Bewertung der Anreicherungspraxis

Kriterien für die Bewertung der Folsäure-Anreicherung

Als wesentliches Kriterium wurde herangezogen, ob das angereicherte Lebensmittel einen nennenswerten Beitrag zur Folsäureversorgung leisten kann. Was unter „nennenswert“ zu verstehen ist, gibt die Nährwertkennzeichnungsrichtlinie der EU (90/496/EWG idgF) vor: um Vitamine und Mineralstoffe ausloben zu können, müssen mindestens 15% der empfohlenen Tagesdosis (RDA) in 100 g Produkt enthalten sein. Der RDA-Wert für Folsäure beträgt laut Nährwertkennzeichnungsrichtlinie 200 µg Folsäure.

Die Folsäure-Anreicherung wurde als „ok“ bewertet, wenn mind. 30 µg Folsäure in 100 g Produkt (entspricht 15% RDA) bzw. jedenfalls pro Portion enthalten sind. Wenn die Portion weniger als 30 µg Folsäure liefert, wurde die Anreicherung als „zu gering“ bewertet. Wenn der Folsäuregehalt bei 100% RDA und mehr pro 100 g Lebensmittel oder pro Portion lag, wurde die Anreicherung als „zu hoch“ bewertet.

Kriterium „Beitrag zur Folsäureversorgung“

„Beitrag zur Folsäureversorgung ausreichend bei mind. 30 µg Folsäure in 100 g Produkt“

Ergebnisse der Bewertung der Anreicherungspraxis

- ✦ Getränke: 7 Produkte (70%) wurden als „ok“ bewertet, bei 2 weiteren (20%) war die Dosierung „zu gering“ und 1 Produkt (10%) wies eine „zu hohe“ Folsäure-Anreicherung auf,
- ✦ Süßigkeiten: 4 Produkte (40%) wurden als „ok“ bewertet, 6 Produkte (60%) hatten eine eher geringe Folsäure-Anreicherung,
- ✦ Cerealien/Riegeln: 9 Produkte (90%) wurden als „ok“ bewertet, 1 Produkt (10%) hatte eine eher geringe Folsäure-Anreicherung,
- ✦ Sonstige Lebensmittel: Bei allen 10 Produkten (100%) wurde die Folsäure-Anreicherung als „ok“ bewertet.

Tabelle 3.2-6: Bewertung der Folsäure-Anreicherung: Getränke und Süßigkeiten

Getränke	Bewertung Folsäure-Anreicherung	Süßigkeiten	Bewertung Folsäure-Anreicherung
Mautner Markhof Multivitamin Mehrfruchtsirup verdünnt 1:6	Dosierung zu gering	Vitamin mix soft & sour Fruchtgummi mit 8 Vitaminen	geringe Dosierung
Pago Breakfast Cocktail + 10 Vitamine, Mehrfruchtgetränk	ok	granini Frucht Bonbons Multi Vitamin gefüllte Bonbons	ok
Spar Aktiv Frühstück Orange/Banane/Joghurt	ok	Candies World Gefüllte Zitronen- und Orangenbonbons mit 10 Vitaminen	ok
Hohes C Multivitamin Multi Frucht Mehrfruchtsaft	ok	nimm 2 Orangen und Zitronenbonbons mit wertvollen Vitaminen	ok
Rauch Bravo Multivit Mehrfruchtsaftgetränk	ok	Multi Vitamin Bonbons Orange Zitrone mit 10 Vitaminen	ok
Plus trendy Isorate, Pineapple-Strawberry, Isotonisches Diät-Erfrischungsgetränk	Dosierung zu gering	Dextro Energy tropical + 10 vitamine	geringe Dosierung
Stress Less Koffeinfreie Energie, Erfrischungsgetränk mit Holundergeschmack	Dosierung zu hoch	Haribo forever fun vitamin + mineral fruchtgummi	geringe Dosierung
nöm-Fastendrink , Apfel-Karotte	ok	Vitamin Friends Gummibonbons mit Vitaminen	geringe Dosierung
Schärdinger "Die schlanke Linie" Buttermilch Drink, Heidelbeer	ok	Ovomaltine Milkschokolade	geringe Dosierung
Schärdinger feiner Vanilletraum, Milchlischgetränk	ok	Ovomaltine Crunchy Cream, Brotaufstrich	geringe Dosierung

Tabelle 3.2-7: Bewertung der Folsäure-Anreicherung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel

Cerealien/Riegel	Bewertung Folsäure-Anreicherung	Sonstige Lebensmittel	Bewertung Folsäure-Anreicherung
Knusperone Wellness Flakes, knusprige Flakes aus Reis und Vollkornweizen	ok	Becel Halbfett Diät-Margarine	ok
Famili Wheat & Flakes knusprige Getreideflakes aus Reis und Vollkornweizen	ok	Becel pro activ, Diät-Halbfettmargarine mit Pflanzensterinzusatz	ok
Kellogg's Special K, Flakes aus Reis und Weizen	ok	Rama Idee Halbfettmargarine	ok
Nestle Clusters Mandel Nuss, Weizenvollkornflakes mit Nuss-Mandel-Stückchen und Mandelblättchen	ok	Die schlanke Linie Naturjoghurt	ok
Nestle Fitneß Knusprige Flakes mit Vollkornweizen	ok	Die schlanke Linie Frühstücksjoghurt Pfirsich & Cerealien	ok
clever Cornflakes	ok	benco power plus, Trinkkakaomischung, 100ml Getränk (20g + 200ml fettarme Milch)	ok
Schneekoppe 10 Früchte 10 Vitamine Müsli	ok	Maggi feel good Mediterrane Gemüsepfanne	ok
well & active Wellness Riegel, Fruchtriegel Orange	ok	Knorr Vitamin plus, Basis für Gemüse-Auflauf	ok
Morning sun Cereal-Bar, Cerealienriegel mit Milcherzeugnissen	ok	Knorr Vitamin plus Hühnersuppe mit Frühlingsgemüse	ok
Ovomaltine Knusperschnitte, gefüllte Waffeln in Milkschokolade	geringe Dosierung	Knorr Vitamin plus Farfalle in Blattspinat Sauce mit Bärlauch	ok

Nimmt man eine Gesamtbewertung aller folsäureangereicherter Produkte hinsichtlich der Anreicherungspraxis vor, zeigt sich folgendes Bild:

- ✿ 75% sind ok
- ✿ 18% weisen eine geringe Dosierung auf
- ✿ 7% weisen eine zu geringe oder zu hohe Dosierung auf.

Gesamtbewertung der angereicherten Produkte

Die Bewertung der Anreicherungspraxis ist somit durchaus positiv zu bewerten – bei drei Vierteln aller getesteten Produkte passt die Folsäureanreicherung – diese Produkte können einen nennenswerten Beitrag zur Folsäureversorgung leisten.

positive Anreicherungspraxis

3.2.5 Gesamtbewertung Ernährungsqualität und Folsäure-Anreicherungspraxis

Kriterien für die Gesamtbewertung

Bei der Gesamtbewertung wurden jene Produkte als „empfehlenswert“ beurteilt, die hinsichtlich der Ernährungsqualität als „gut“ und hinsichtlich der Anreicherungspraxis als „ok“ bewertet wurden. Produkte, die in einer der beiden Bewertungen negativ abschnitten, erhielten ein „nicht empfehlenswert“. Die restlichen Produkte wurden mit „bedingt empfehlenswert“ beurteilt.

„empfehlenswert“ bei guter Ernährungsqualität und zufriedenstellender Anreicherungspraxis

Gesamtbewertung

- ✿ Getränke: 40% empfehlenswert, 10% bedingt empfehlenswert, 50% nicht empfehlenswert,
- ✿ Süßigkeiten: 100% nicht empfehlenswert,
- ✿ Cerealien/Riegel: 70% bedingt empfehlenswert, 30% nicht empfehlenswert,
- ✿ Sonstige Lebensmittel: 50% empfehlenswert, 30% bedingt empfehlenswert, 10% nicht empfehlenswert, 10% nicht bewertbar.

Tabelle 3.2-8: Gesamtbewertung: Getränke und Süßigkeiten

Getränke	Gesamtbewertung	Süßigkeiten	Gesamt-bewertung
Mautner Markhof Multivitamin Mehrfruchtsirup verdünnt 1:6	nicht empfehlenswert	Vitamin mix soft & sour Fruchtgummi mit 8 Vitaminen	nicht empfehlenswert
Pago Breakfast Cocktail + 10 Vitamine, Mehrfruchtgetränk	empfehlenswert	granini Frucht Bonbons Multi Vitamin gefüllte Bonbons	nicht empfehlenswert
Spar Aktiv Frühstück Orange/Banane/Joghurt	nicht empfehlenswert	Candies World Gefüllte Zitronen- und Orangenbonbons mit 10 Vitaminen	nicht empfehlenswert
Hohes C Multivitamin Multi Frucht Mehrfruchtsaft	empfehlenswert	nimm 2 Orangen und Zitronenbonbons mit wertvollen Vitaminen	nicht empfehlenswert
Rauch Bravo Multivit Mehrfruchtsaftgetränk	nicht empfehlenswert	Multi Vitamin Bonbons Orange Zitrone mit 10 Vitaminen	nicht empfehlenswert
Plus trendy Isorate, Pineapple-Strawberry, Isotonisches Diät-Erfrischungsgetränk	nicht empfehlenswert	Dextro Energy tropical + 10 vitamine	nicht empfehlenswert

Getränke	Gesamtbewertung	Süßigkeiten	Gesamt-bewertung
Stress Less Koffeinfreie Energie, Erfrischungsgetränk mit Holundergeschmack	nicht empfehlenswert	Haribo forever fun vitamin + mineral fruchtgummi	nicht empfehlenswert
nöm-Fastendrink , Apfel-Karotte	empfehlenswert	Vitamin Friends Gummibonbons mit Vitaminen	nicht empfehlenswert
Schärdinger "Die schlanke Linie" Buttermilch Drink, Heidelbeer	empfehlenswert	Ovomaltine Milkschokolade	nicht empfehlenswert
Schärdinger feiner Vanilletraum, Milchemischgetränk	bedingt empfehlenswert	Ovomaltine Crunchy Cream, Brotaufstrich	nicht empfehlenswert

Tabelle 3.2-9: Gesamtbewertung: Cerealien/Riegel und sonstige Lebensmittel

Cerealien/Riegel	Gesamtbewertung	Sonstige Lebensmittel	Gesamtbewertung
Knusperone Wellness Flakes, knusprige Flakes aus Reis und Vollkornweizen	bedingt empfehlenswert	Becel Halbfett Diät-Margarine	empfehlenswert
Famili Wheat & Flakes knusprige Getreideflakes aus Reis und Vollkornweizen	bedingt empfehlenswert	Becel pro activ, Diät-Halbfettmargarine mit Pflanzensterinzusatz	empfehlenswert
Kellogg's Special K, Flakes aus Reis und Weizen	bedingt empfehlenswert	Rama Idee Halbfettmargarine	empfehlenswert
Nestle Clusters Mandel Nuss, Weizenvollkornflakes mit Nuss-Mandel-Stückchen und Mandelblättchen	bedingt empfehlenswert	Die schlanke Linie Naturjoghurt	empfehlenswert
Nestle Fitneß Knusprige Flakes mit Vollkornweizen	bedingt empfehlenswert	Die schlanke Linie Frühstücksjoghurt Pfirsich & Cerealien	empfehlenswert
clever Cornflakes	bedingt empfehlenswert	benco power plus, Trinkkakaomischung, 100ml Getränk (20g + 200ml fettarme Milch)	bedingt empfehlenswert
Schneekoppe 10 Früchte 10 Vitamine Müsli	bedingt empfehlenswert	Maggi feel good Mediterrane Gemüsepfanne	nicht bewertbar
well & active Wellness Riegel, Fruchtriegel Orange	nicht empfehlenswert	Knorr Vitamin plus, Basis für Gemüse-Auflauf	nicht empfehlenswert
Morning sun Cereal-Bar, Cerealienriegel mit Milcherzeugnissen	nicht empfehlenswert	Knorr Vitamin plus Hühnersuppe mit Frühlingsgemüse	bedingt empfehlenswert
Ovomaltine Knusperschnitte, gefüllte Waffeln in Milkschokolade	nicht empfehlenswert	Knorr Vitamin plus Farfalle in Blattspinat Sauce mit Bärlauch	bedingt empfehlenswert

Folsäurebedarfsdeckung mit herkömmlichen Folsäurequellen und angereicherten Lebensmitteln

Natürliche Folsäurequellen

herkömmliche Lebensmittel wie Keime, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und grüne Gemüse sind gute Folsäure-Quellen

Herkömmliche Lebensmittel, die als gute Folsäurequellen bezeichnet werden können bzw. etliche, die einen nennenswerten Beitrag zur Folsäureversorgung leisten können, sind vor allem Keime, Hülsenfrüchte, Innereien, Vollkornprodukte und grüne Gemüse, aber auch Haferflocken, Milchprodukte, Bäckerhefe, Hühnereier und manche Obstarten. Durch lange Transporte, Lagerung, Lichtexposition und Zubereitung ist der tatsächliche Folatgehalt jedoch kaum kalkulierbar.

Tabelle 3.2-10: Natürliche Folsäurequellen

Lebensmittel	Folsäuregehalt (μg Nahrungsfolat bzw. Folsäure-Äquivalent/100g Lebensmittel)	% RDA
Speisetopfen	28	7
Brie	65	16
Camembert	66	17
Roquefort	49	12
Gouda	21	5
Gorgonzola	31	8
Hühnerei	67	17
Hühnerleber	380	95
Kalbsleber	240	60
Rindsleber	592	148
Schweinsleber	136	34
Leberpastete	60	15
Haferflocken (Vollkorn)	87	22
Weizenkeime	520	130
Weizenvollkornmehl	50	13
Vollkornbrot Weizen	25	6
Vollkornbrot Roggen	14	4
Knäckebrot	88	22
Kichererbsen	340	85
Sojasprossen	160	40
Linsen	168	42
Erdnüsse	169	42
Bohnen weiß	187	47
Erbsen	151	38
Karfiol	125	31
Broccoli	111	28
Endivie	109	27
Kopfsalat	75	19
Vogersalat	145	36
Petersilie	149	37
Knollensellerie	76	19
Fenchel	100	25
Spinat	145	36
Spargel	108	27
Orange	42	11
frisch gepresster O-Saft	41	10
Erdbeere	65	16
Kirsche	52	13
Weintrauben	43	11
Bäckerhefe	716	179

Quelle: Die große GU -Vitamin- und Mineralstofftabelle, GU Verlag

Bedarfsdeckung mit natürlichen Folsäurequellen

Folsäureversorgung mit natürlichen Quellen

Anhand einer exemplarischen Speiseplanberechnung wurde im AK-Test der Frage nachgegangen, ob eine ausreichende Folsäureversorgung mittels natürlicher Folsäurequellen möglich ist. Als Referenzwert wurden dabei die DACH-Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr herangezogen (400 µg Folsäure-Äquivalent pro Tag).

ausreichende Zufuhr unrealistisch

Die Berechnung zeigte, dass eine ausreichende Zufuhr bei gezielter Lebensmittelauswahl theoretisch möglich, jedoch in der praktischen Umsetzung schwierig und als unrealistisch zu bewerten ist. Gute Folsäurelieferanten zählen nicht zu den „gängigen Produkten“ der österreichischen Alltagskost und stehen daher nicht täglich am Speiseplan.

Bedarfsdeckung mit folsäureangereicherten Produkten

folsäureangereicherte Produkte aus ernährungswissenschaftlicher Sicht problematisch

Werden also folsäureangereicherte Produkte, die am österreichischen Markt erhältlich sind, in den Speiseplan integriert, ist es theoretisch leichter möglich, die DACH-Empfehlungen (400 µg FA/d) zu erreichen. Dieser Sachverhalt wurde im AK-Test ebenfalls durch exemplarische Speiseplanberechnungen überprüft. Problematisch ist jedoch, dass viele dieser Produkte aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht zu befürworten sind.

Zusammenfassung

50% der folsäureangereicherten Produkte sind nicht empfehlenswert

Bei den getesteten und am Markt befindlichen Produkten handelt es sich überwiegend um Fruchtsäfte, Energy-drinks, Streichfette, Margarine, Kakao, Bonbons, Fruchtgummis, Fruchtschnitten, Drinksirup, Instant-suppen, Instantsaucen und Instant-Fertiggerichte.

Die als „empfehlenswert“ und als „bedingt empfehlenswert“ bewertete Produkte machen 50% des folsäureangereicherten Produktsortiments (das entspricht 19 der getesteten Produkte) aus.

die Hälfte der folsäureangereicherten Produkte sind „nicht empfehlenswert...“

Die restlichen 50% der folsäureangereicherten Produkte sind „nicht empfehlenswert“ und sollten daher nicht regelmäßig gegessen werden, weil sie zu fett-, zucker- oder salzreich sind oder eine zu hohe oder zu geringe Folsäure-Anreicherung aufweisen.

...dient überwiegend Marketingzwecken

Die Anreicherung der Lebensmittel mit Folsäure erfolgt wohl überwiegend für Werbe- und Marketingzwecke und nicht mit präventiver Absicht. Es handelt sich großteils um Produkte, die keinen sinnvollen Beitrag zu einer ausgewogenen Ernährung leisten. Wegen der möglichen Folgen, wie Übergewicht, Diabetes, metabolisches Syndrom, Bluthochdruck ist auch keinesfalls ein Mehrkonsum wünschenswert.

...daher Meldeverfahren empfohlen

Es sollte daher von der Möglichkeit eines Meldeverfahrens zur Marktübersicht und von der Möglichkeit einer Obergrenzung der zugesetzten Folsäuremengen Gebrauch gemacht werden.

3.3 Länderpolitiken/ rechtliche Situation

3.3.1 Länderpolitiken: Erhebungsmethode

Im Februar 2008 wurde von der *Arbeiterkammer Wien* eine Umfrage unter den Mitgliedern der *BEUC (Dachverband der unabhängigen europäischen Konsumentenschutzorganisationen)* gestartet, deren Ziel es war, die verschiedenen Länderpolitiken im Zusammenhang mit der Folsäureversorgung der Bevölkerung zu erheben.

Umfrage der AK Wien 2008 zu den Länderpolitiken bzgl. Folsäureversorgung

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- ❖ Gibt es nationale Regelungen für eine verpflichtende Anreicherung von gewissen Lebensmitteln mit Folsäure?
- ❖ Gibt es nationale Einschränkungen bezüglich freiwilliger Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure (gemäß EU-Verordnung über die Anreicherung von Lebensmitteln)?
- ❖ Gibt es sonstige nationale Maßnahmen oder offizielle Empfehlungen zur Steigerung/Verbesserung der Folsäureversorgung der Bevölkerung bzw. einzelner Zielgruppen? (bereits umgesetzte und auch geplante Maßnahmen)

Folgende Länder haben rückgemeldet und konnten somit erfasst werden:

Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Portugal, Schweden, Slowakische Republik, Slowenien, Spanien, Zypern, Großbritannien, Mazedonien.

erfasste Länder

Im Sommer 2008 wurde die Umfrage wiederholt, mit der Bitte, die gesammelten Informationen zu ergänzen, falls es Neuerungen gab. Zudem wurden über die ständige Vertretung Österreichs bei der EU im August 2008 die gleichen Fragen an die anderen EU-Mitgliedsländer gestellt. Rückmeldungen kamen von Deutschland, Dänemark, Belgien, Irland, Slowenien, Schweden und Zypern. Aus den anderen Ländern kamen keine Rückmeldungen⁷ bzw. von den bisher nicht erfassten Ländern kamen keine Informationen.

neuerliche Umfrage unter EU-Mitgliedsländern...

Der Ansatz, jedenfalls den aktuellen Stand in den anderen EU-Ländern zu erfassen, wurde gewählt, weil die Ernährungssituation in den anderen EU-Ländern mit jener in Österreich am ehesten vergleichbar ist und in der EU mit einem vergleichbaren Warensortiment an angereicherten Produkten zu rechnen ist. Auch sind in den EU-Ländern die zum Planen von Maßnahmen maßgeblichen Größen wie soziodemographische Daten, Migrantendurchdringung, Geburtenraten, die gynäkologische Betreuungssituation von Mädchen und Frauen, Bildungswesen, Mediendurchdringung, Aufbau der Gesundheitssysteme, Vertriebssysteme und Angebotssituation von Lebensmitteln etc. am ehesten mit Österreich vergleichbar.

...wegen Vergleichbarkeit der Angebots-situation und der soziodemographischen Daten

Zusätzlich werden aus zugänglichen Publikationen Informationen über Maßnahmen in Nicht-EU-Ländern exemplarisch dargestellt.

⁷ Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Informationen, die im Februar erfasst wurden, aktuell sind.

gesetzliche Anreicherung von Mehl oder anderen Lebensmitteln in NICHT vergleichbaren Ländern

Hier zeigt sich, dass eine gesetzliche Anreicherung von Mehl oder Lebensmitteln wie Brot neben den bezüglich Marktsituation mit EU-Ländern vergleichbaren Staaten USA und Canada vor allem in lateinamerikanischen und asiatischen Ländern praktiziert wird. Viele dieser Länder sind nicht nur hinsichtlich Anreicherungs- und Supplementmarkt nicht mit Österreich vergleichbar, sondern auch bezüglich des grundsätzlichen Versorgungsszenarios mit Lebensmitteln. Gesundheits- und Bildungswesen sind in der Regel weniger entwickelt, die Mediendurchdringung ebenfalls.

3.3.2 Aktivitäten und Maßnahmen in Europa – ein Vergleich der Länderpolitiken

Nationale Bestimmungen zur verpflichtenden Folsäure-Anreicherung

verpflichtende Anreicherung in keinem europäischen Land

In keinem EU-Land wird derzeit eine gesetzlich verpflichtende Anreicherung von Mehl oder bestimmten Lebensmitteln mit Folsäure praktiziert. Auch die Nicht-EU-Länder Schweiz, Norwegen und Island haben keine gesetzliche Anreicherung von Mehl eingeführt. In vielen Europäischen Ländern wurde und wird die Maßnahme aber diskutiert. Zudem gibt es in mehreren Ländern andere Aktivitäten zur Verbesserung, von staatlicher Stelle durchgeführte breite Aufklärungskampagnen bis hin zur zielgruppenspezifischen Aufklärung über die Wichtigkeit einer ausreichenden Folsäureversorgung.

man setzt auf Aufklärung

Österreich: Entwurf aus 2006 ruht wegen Bedenken bezüglich Sicherheit und Treffsicherheit

In *Österreich* gibt es einen Entwurf aus dem Jahr 2006 zur verpflichtenden Folsäure-Anreicherung von Mehl (*Bundesgesetz über die Anreicherung von Mehl mit Folsäure und Vitamin B12 [Folsäuregesetz]*). Dieser Entwurf sieht vor, dass nur mehr solches Mehl in Verkehr gebracht werden darf, dem in Form einer Vormischung (bestehend aus Folsäure, Vitamin B12 und geeignetem Träger) Folsäure und Vitamin B12 in geeigneter Konzentration beigefügt wurden. Der Entwurf macht keinerlei Angaben zur Konzentration der Anreicherung. Dieser Entwurf ruht aktuell, weil Bedenken vor allem bezüglich Sicherheit und Treffsicherheit der Maßnahme bestehen.

Belgien: Bestrebungen zur verpflichtenden Folsäure-Anreicherung

In *Belgien* gab es Bestrebungen eines Parlamentsabgeordneten eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung von Grundnahrungsmitteln (z. B. Brot) zu erreichen. Es gab eine diesbezügliche Werbekampagne, bisher aber noch keinen Antrag für einen Gesetzesentwurf.

Großbritannien: Anreicherungsverpflichtung aus Sicherheitsbedenken bis zur Abklärung des Krebsrisikos verschoben

In *Großbritannien* wurde die Maßnahme einer verpflichtenden Anreicherung von Mehl von der Food Standards Agency (FSA – staatliche Lebensmittelbehörde) über ein Jahr lang unter Einbindung von zahlreichen ExpertInnen und Interessensgruppen geprüft. Grund für die Initiative war eine entsprechende Empfehlung der *Scientific Advisory Group on Nutrition (SACN)*. Diese Expertengruppe empfahl die gesetzliche Anreicherung von Mehl mit Folsäure unter gleichzeitiger Einschränkung der freiwilligen Anreicherungen und ein begleitendes Monitoring nach Einführung der Maßnahme, um festzustellen, ob es durch die verpflichtende Anreicherung zu Überschreitungen der sicheren oberen Zufuhrgrenze kommt. Trotz einer ersten befürwortenden Stellungnahme der FSA im Mai 2007 kam diese letztlich im Februar 2008 zu dem Schluss, dass aus Sicherheitsbedenken die Entscheidung verschoben werden soll, bis Ergebnisse aus zwei Studien zur Sicherheitsbewertung vorliegen (voraussichtlich Mitte 2009). Es geht dabei vor allem um die Abklärung, ob eine übermäßige Zufuhr von synthetischer

Folsäure im Zusammenhang mit der Entwicklung bzw. dem Fortschreiten von Krebserkrankungen, insbesondere Darmkrebs, steht. Auch soll noch klarer erforscht werden, wie Menschen – vor allem Kinder – mittel- und langfristig auf eine permanent hohe Zufuhr von synthetischer Folsäure reagieren. Diese wird anders abgebaut als (natürliches) Nahrungsfolat. Ab einer Zufuhr von 260 µg synthetischer Folsäure pro Tag kommt es zur Zirkulation von unmetabolisierter Folsäure im Blut. Ob und welche Auswirkungen das haben kann, ist derzeit unklar. Der Meinung der FSA, dass die Entscheidung über eine gesetzliche Anreicherung verschoben werden soll, schloss sich das britische Gesundheitsministerium im März 2008 an und vertagte eine entsprechende Entscheidung.

Irland stand zu Jahresbeginn 2008 kurz vor der Einführung einer verpflichtenden Mehlanreicherung. Letztlich hat auch Irland, dem Beispiel UK folgend, entschieden, die Ergebnisse neuer Studien zur Sicherheitsbewertung abzuwarten und im Sommer 2009 erneut zu beraten.

In *Deutschland* wurde und wird die Maßnahme einer verpflichtenden Mehlanreicherung bereits länger diskutiert. Von Seiten des „Arbeitskreises Folsäure und Gesundheit“ (ÄrztInnen, ErnährungswissenschaftlerInnen, Behördenvertreter) liegt eine befürwortende Stellungnahme vor. Das *Bundesinstitut für Risikoforschung (BfR)* hat sich daher ebenfalls mit der Maßnahme befasst. Die Entscheidung fiel gegen eine verpflichtende Mehlanreicherung aus. Das BfR hat im Dezember 2007 einen Informationsfolder mit dem Titel „Schwanger werden, aber nicht ohne Folsäure“ herausgegeben und bereits im Jahr 2006 ein Merkblatt für ÄrztInnen verfasst. Im Herbst 2008 wird ein Projekt zur Verbesserung der perikonzeptionellen Folsäure-Versorgung starten. Inhalt des Projektes wird sein, die Zielgruppe direkt von HausärztInnen, GynäkologInnen und ApothekerInnen anzusprechen, zu informieren und auf Wunsch auch entsprechend zu begleiten. Das Projekt soll drei Jahre dauern. Ein begleitetes Monitoring soll positive und negative Faktoren dieses „individuellen Approaches“ aufzeigen.

Schweden: Die schwedische Lebensmittelbehörde (*Swedish Food Administration*) hat die Maßnahme der verpflichtenden Mehlanreicherung geprüft und sich aufgrund von Sicherheitsbedenken in Bezug auf „Nichtzielgruppen“ (explizit genannt sind: Männer, Kinder, Frauen im nichtgebärfähigen Alter) dagegen entschieden. Im September 2007 wurde dann von der schwedischen Lebensmittelbehörde die Empfehlung ausgesprochen, statt einer verpflichtenden Mehlanreicherung Folsäure-Supplemente an Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren gratis abzugeben, begleitet von einer zielgruppengerechten Informationsoffensive. Die Zeitspanne zum Aufbau der nötigen Verteilungs-Infrastruktur und konkreten Durchführungsplanung wurde mit einem Jahr veranschlagt. Danach sollten alle Frauen im genannten Alter jährlich einen Informationsbrief erhalten, der sie über die Wichtigkeit von Folsäure und über das Procedere, wie man zu Gratis-Supplementen kommt, aufklärt. Nach fünf Jahren sollte der Erfolg dieser Maßnahme evaluiert werden. Die Vorbereitungsmaßnahmen starteten planmäßig, aber letztlich gewährte die schwedische Regierung die nötige finanzielle Unterstützung nicht. Dies wurde im Sommer 2008 bekannt. Anstelle des ursprünglichen Plans treten nun detaillierte Informationsmaßnahmen der schwedischen Lebensmittelbehörde in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt (*National Board of Health and Welfare Sweden*).

Irland:
Aufschub bis 2009

Deutschland:
Entscheidung gegen eine verpflichtende Mehlanreicherung...
...aber Projekt zur perikonzeptionellen Folsäure-Versorgung

Schweden: keine Mehlanreicherung wegen Sicherheitsbedenken in Bezug auf „Nichtzielgruppen“...
...aber Idee der kostenlosen Folsäure-Supplemente an Frauen zwischen 18 und 45...
...derzeit nur Informationskampagne

Nationale Einschränkungen zur freiwilligen Folsäure-Anreicherung

**Island und Dänemark:
nationaler Antrag für
Anreicherung nötig**

In *Island* und *Dänemark* ist eine Antragstellung auf nationaler Ebene erforderlich, um mit Folsäure angereicherte Lebensmittel auf den Markt zu bringen. Als Nicht-EU-Mitglied ist diese Maßnahme in Island möglich.

**Dänemark weicht von
EU-Verordnung
1925/2006 ab**

Die Vorgehensweise in Dänemark ist diesbezüglich erstaunlich, weil die EU-Verordnung 1925/2006 (*Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln*) keine generellen Einschränkungen der freiwilligen Anreicherung von Lebensmitteln vorsieht.

**ein Autorisierungsver-
fahren in einem EU-
Mitgliedsstaat muß
gerechtfertigt werden**

Die Verordnung überlässt es den Mitgliedsstaaten, ob sie Meldeverfahren für angereicherte Produkte einführen (damit der Markt durch die Behörde einigermaßen überblickbar ist). Ein Autorisierungsverfahren ist in der Verordnung nicht vorgesehen. Wenn ein Mitgliedsstaat ein solches einführt, müsste die Maßnahme mit evidenzbasierten Gesundheitsbedenken rechtfertigbar sein. Dänemark hat hier scheinbar ausreichend nachvollziehbar argumentiert, dass ein Zulassungsverfahren aus Gründen des Schutzes der Volksgesundheit notwendig ist.

**Niederlande:
Folsäure-Anreicherung
bis 1996 verboten,
derzeit ab 100 µg
Folsäure pro 100 kcal
Zulassungsverfahren
nötig**

In den *Niederlanden* war die Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln bis 1996 verboten. Ende 2006 wurde dieses Verbot aufgehoben – aktuell dürfen Lebensmittel mit 100 µg Folsäure pro 100 kcal angereichert werden. Wird mehr zugesetzt, muss ein spezielles Zulassungsverfahren durchlaufen werden. Auch diese Regelung stellt in gewissem Maße eine Einschränkung dar, die an sich nicht in der EU VO 1925/2006 vorgesehen ist. Solange aber EU-weit keine einheitlichen Obergrenzen für die Anreicherung festgelegt werden, wie in der VO grundsätzlich vorgesehen, kann jedes Land hier eigene Obergrenzen anwenden, wenn diese entprechend als Maßnahme zum Schutz der Volksgesundheit argumentiert werden können.

**keine weiteren Ein-
schränkungen bekannt**

In den anderen Ländern, die auf die Anfrage reagiert haben, gibt es keine Einschränkungen bezüglich der freiwilligen Anreicherung mit Folsäure.

Tabelle 3.3-1: Weitere nationale Maßnahmen bzw. Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in Europa

Land	Nationale Maßnahmen, Empfehlungen, Aktionen zum Thema Folsäure
Belgien	Offizielle Empfehlung für Frauen, Folsäuresupplemente einzunehmen, wenn sie eine Schwangerschaft planen.
Dänemark	Offizielle Empfehlung für Frauen, Folsäuresupplemente einzunehmen (400 µg pro Tag), wenn sie eine Schwangerschaft planen und während des ersten Trimesters der Schwangerschaft. Das „Danish Consumer Council“ (einzige bundesweite Konsumentenschutzorganisation in Dänemark) spricht sich gegen eine verpflichtende Anreicherung mit Folsäure aus, weil diese Maßnahme als zu unspezifisch eingeschätzt wird und daher nicht gezielt dazu beiträgt, die betroffene Zielgruppe zu erreichen. In Dänemark müssen angereicherte Produkte ein generelles Autorisierungsverfahren durchlaufen, bevor sie am Markt eingeführt werden dürfen. Es gibt aktuell wenige mit Folsäure angereicherte Lebensmittel am Markt.
Deutschland	Wissenschaftler der <i>Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)</i> äußerten sich positiv gegenüber einer verpflichtenden Folsäure-Anreicherung, der Arbeitskreis „Folsäure und Gesundheit“ tritt stark für die verpflichtende Anreicherung ein. Das Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz und das Gesundheitsministerium haben sich gegen eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung ausgesprochen. Auch das <i>Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)</i> und der <i>Verbraucherzentrale Bundesverband (VZBV)</i> äußern sich kritisch zu diesem Thema. Das BfR hat einen Informationsfolder herausgegeben und ein Ärztemerkblatt verfasst. Vom VZBV wird ein Gießkannenprinzip abgelehnt, zumal es bereits eine breite Produktpalette an angereicherten Produkten am Markt gibt und Schwangere über ÄrztInnen mit Supplementen versorgt werden. Die wissenschaftliche Datenlage zum Thema Folsäure wird außerdem kontroversiell diskutiert und liefert keine eindeutig positiven Belege zu diesem Thema (Übersorgung, Thema Herz-Kreislauf usw.).
Frankreich	ÄrztInnen können schwangeren Frauen Folsäurepräparate verschreiben, wenn das Risiko einer Unterversorgung besteht. Weiters gibt es offizielles Informationsmaterial speziell für schwangere Frauen mit Empfehlungen, den Gemüsekonsum zu steigern.
Griechenland	Supplemente gelten in Griechenland generell als Medikamente – sämtliche Nebenwirkungen und Gefahren einer Überdosierung müssen auf den Produktverpackungen angeführt werden.
Island	Keine sonstigen Maßnahmen. Folsäure-Anreicherungen von Lebensmitteln müssen beantragt werden.
Irland	Es gab Bestrebungen von Seiten der Regierung, eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung für Brot einzuführen – diese wurden jedoch vertagt, da weitere Studienergebnisse zum Thema Folsäure und Krebsrisiko abgewartet werden. Es gab bereits einige Kampagnen zu diesem Thema und weitere Aktivitäten im Bereich Informationsvermittlung sind geplant. Die Rate an Neuralrohrdefekten ist von 1-1,5 Fällen pro 1000 Geburten auf 0,8 Fälle pro 1000 Geburten gesunken. Es gibt ein relativ breites Sortiment an freiwillig folsäureangereicherten Produkten in Irland. Derzeit gibt es keine weiteren diesbezüglichen Aktivitäten von Seite der Regierung.
Italien	Offizielle Empfehlung für Frauen, Folsäuresupplemente einzunehmen, wenn sie eine Schwangerschaft planen.
Mazedonien	ÄrztInnen können schwangeren Frauen Folsäurepräparate verschreiben, wenn das Risiko einer Unterversorgung besteht.
Niederlande	Eine Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln war bis 1996 verboten. Ende 2006 wurde dieses Verbot aufgehoben – aktuell dürfen Lebensmittel mit 100 µg Folsäure pro 100 kcal angereichert werden.
Österreich	Informelle Empfehlung der Ärztekammer, dass Gynäkologen Frauen im gebärfähigen Alter über die Bedeutung von Folsäure während der Schwangerschaft aufklären sollen.
Portugal	Offizielle Empfehlung für Frauen, Folsäuresupplemente einzunehmen, wenn sie eine Schwangerschaft planen. Im Falle einer Schwangerschaft werden von ÄrztInnen üblicherweise Supplemente verschrieben.

Land	Nationale Maßnahmen, Empfehlungen, Aktionen zum Thema Folsäure
Schweden	<p>Die Schwedische Lebensmittelbehörde hat das Thema Folsäure-Anreicherung im September 2007 erneut aufgegriffen und sich weiterhin gegen eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung ausgesprochen, weil weitere Forschungsergebnisse zu diesem Thema nötig sind.</p> <p>Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde eine spezifische Aktion von der Schwedischen Lebensmittelbehörde vorgeschlagen: Frauen zwischen 18 und 45 Jahren sollten gratis Folsäuresupplemente sowie Informationen zu diesem Thema erhalten. Die geplanten Aktivitäten wurden von den nationalen Konsumentenschutzorganisationen unterstützt – diese sprechen sich ebenfalls gegen eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln aus. Kürzlich wurde allerdings bekannt, dass die schwedische Regierung keine finanziellen Mittel für dieses Projekt zur Verfügung stellt. Anstelle des ursprünglichen Plans treten nun detaillierte Informationsmaßnahmen der schwedischen Lebensmittelbehörde in Zusammenarbeit mit dem <i>National Board of Health and Welfare Sweden</i>.</p>
Slowakische Republik	<p>Vor einigen Jahren gab auch in der Slowakei eine Diskussion zur Folsäure-Anreicherung von Mehl. Wurde jedoch nicht umgesetzt.</p>
Slowenien	<p>Offizielle Empfehlung für Frauen, Folsäuresupplemente einzunehmen, wenn sie eine Schwangerschaft planen. Die slowenische Konsumentenschutzorganisation <i>ZPS</i> spricht sich für eine gesetzlich verpflichtende Folsäure-Anreicherung aus.</p>
Spanien	<p>Keine diesbezüglichen Rückmeldungen</p>
Ungarn	<p>Keine diesbezüglichen Rückmeldungen</p>
UK	<p>Eine obligatorische Folsäure-Anreicherung von Mehl und Brot wurde ausführlich diskutiert. Die <i>Food Standards Agency (FSA)</i> hat sich ursprünglich vorsichtig dafür ausgesprochen, empfiehlt allerdings im Falle einer obligatorischen Mehl-/Brotanreicherung Beschränkungen für die freiwillige Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln. Im März 2008 wurde die Entscheidung über diesen Sachverhalt allerdings auf Mitte 2009 vertagt, weil es neue Sicherheitsbedenken gibt – die Ergebnisse zweier wissenschaftlicher Studien, die sich mit dem Thema Folsäure und Krebsrisiko beschäftigen, sollen abgewartet werden.</p>
Zypern	<p>Es gibt nationale Empfehlungen zum Thema Folsäure. Es wird empfohlen, gute Folsäurelieferanten wie Obst und Gemüse/grünes Blattgemüse vermehrt zu konsumieren, um gesundheitlichen Problemen vorzubeugen. Für schwangere Frauen gibt es unabhängig davon zusätzlich die Empfehlung, Folsäure zu supplementieren (sowohl offizielle Empfehlungen als auch Empfehlungen über die Gynäkologen).</p>

3.3.3 Aktivitäten und Maßnahmen zum Thema Folsäure außerhalb Europas

Folgende mit Österreich vergleichbare Länder: In den USA, in Canada, Chile, Australien und Neuseeland wird aktuell eine verpflichtende Folsäure-Anreicherung praktiziert.

in USA, Canada, Chile, Australien und Neuseeland verpflichtende Folsäure-Anreicherung

Tabelle 3.3-2: Weitere nationale Maßnahmen / Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in nicht-europäischen vergleichbaren Ländern

Land	Maßnahmen
Canada	Verpflichtende Folsäure-Anreicherung von Mehl und Teigwaren seit 1998 obligatorisch mit Folsäure anreichert. Mehl: 150 µg Folsäure pro 100 g Teigwaren: 200 µg Folsäure pro 100 g [31]
Chile	Verpflichtende Folsäure-Anreicherung von Mehl seit 2000 220 µg Folsäure pro 100 g Mehl [31]
USA	Verpflichtende Folsäure-Anreicherung für Getreideprodukte (Mehl und Cerealien - Ausnahme Bioprodukte) in verzehrfertigen Lebensmitteln 140 µg Folsäure pro 100 g [31] [32]
Australien	Verpflichtende Anreicherung von Mehl für die Brotproduktion (Ausnahme Bioprodukte) ab September 2009 mit 200 – 300 µg Folsäure pro 100 g Mehl. Die in Australien zulässige freiwillige Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure bleibt parallel weiterhin bestehen [33].
Neuseeland	Verpflichtende Anreicherung von Brot (Ausnahme Biobrot) ab September 2009 mit mindestens 0,8 mg Folsäure pro Kilo Brot bzw. maximal 1,8 mg Folsäure/kg Brot; keine Einschränkung der freiwilligen Anreicherung [34]

Zusätzlich noch ein Überblick über gesetzlich verpflichtende Anreicherungen weltweit in mit der österreichischen Situation nicht vergleichbaren Ländern (nicht erschöpfend).

Tabelle 3.3-3: Weitere nationale Maßnahmen bzw. Empfehlungen zur Folsäure-Anreicherung in nicht-europäischen Ländern [35].

Kolumbien	1,5 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1996) [36]
Costa Rica	1,5 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1997) [36]
Ecuador	0,6 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1996) [36]
Guatemala	0,35-0,45 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1993) [36]
Honduras	1,5 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1997) [36]
Nicaragua	1,3 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1997) [36]
Panama	1,5 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1997) [36]
Paraguay	0,6 mg Folsäure/kg Weizenmehl (Gesetz seit 1997) [36]

Tabelle 3.3-4: Sonstige Maßnahmen in Nicht-EU-Ländern

Japan	freiwillige Anreicherung uneingeschränkt
Indonesien	Freie Abgabe von Folsäuresupplementen an Schwangere, Frauen im gebärfähigen Altern und Vorschulkinder über ein staatliches Gesundheitsprogramm;

4 Systematische Literatursuche

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die Bewertung des Risikos und Nutzens einer Folsäure-Anreicherung von Mehl in Österreich anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Es wurden insgesamt 10 Fragestellungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Folsäure-Anreicherung formuliert.

4.1 Literatúrauswahl

Die systematische Literatursuche erfolgte in den relevanten Datenbanken, Ovid Medline, Embase, DARE, NHS EED, HTA, Cochrane, World of Knowledge (WoK).

Vor der Literatursuche lag der systematische Review des *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* aus dem Jahr 2007 vor[35]. In der systematischen Literatursuche wurden Health Technology Assessments, systematische Reviews und Meta-Analysen gesucht. Ergab die Suche, dass bereits HTAs oder systematische Reviews von guter Qualität und aktuellen Datums die Fragestellung(en) abdecken, erfolgte die Suche nach Primärliteratur zum Update, die nach den in den systematischen Reviews eingeschlossenen Studien publiziert wurden. Bei den Fragestellungen, die im HTA-Bericht der *SBU* behandelt werden, wurde nur nach Studien gesucht, die nach der abgeschlossenen Suche, November 2006, publiziert wurden.

Alle Treffer der elektronischen Datenbankrecherche wurden anhand des Titels und des „Abstracts“ von zwei unabhängigen ReviewerInnen vorselektiert. Dabei wurden solche Arbeiten in die engere Wahl gezogen, bei denen aus Titel und/oder „Abstract“ hervorging, dass es sich um für die vorliegenden Fragestellungen relevante Studien oder systematische Reviews oder Meta-Analysen handeln könnte.

Folgende Selektionskriterien wurden vor der Suche festgelegt:

Perspektive: Public Health

PICO-Fragen zur Wirkung oder Wirksamkeit von Folat, Folsäuresupplementierung, Folsäure-Anreicherung

**durchsuchte
Datenbanken**

**HTA-Berichte,
systematische Reviews
und Meta-Analysen
gesucht**

**Selektion der Abstracts
im 4-Augen-Prinzip**

Selektionskriterien

**Public Health-
Perspektive**

**PICO Frage zu Wirk-
samkeit und Wirkung**

Population	Allgemeinbevölkerung / Frauen / schwangere Frauen
Intervention	Folsäuresupplementierung, Folsäure-Anreicherung
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäuresupplementierung
Outcome	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inzidenz von anderen Fehlbildungen als Neuralrohrdefekten 2. Risiko von Aborten 3. Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen / kardiovaskuläre Mortalität 4. Inzidenz von Brustkrebs / brustkrebspezifische Mortalität 5. Inzidenz von Kolorektalkarzinom / kolorektalkarzinomspezifische Mortalität 6. Inzidenz von Neuralrohrdefekten (SBU) 7. Inzidenz von Zwillings-Mehrlingsschwangerschaft (SBU) 8. Folatstatus im Serum / Erythrozyten (SBU)

PICO Fragen zur Sicherheit von Folsäure-Anreicherung / Folsäure-supplementierung

Population	Allgemeinbevölkerung / ältere Personen / PatientInnen mit antiepileptischer Therapie
Intervention	Folsäure Anreicherung / Folsäuresupplemente
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäuresupplemente
Outcome	<ol style="list-style-type: none"> 1. Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels 2. Interaktion mit Antiepileptika

4.2 Einschlusskriterien

- ✿ Systematische Reviews guter Qualität, Meta-Analysen, Health Technology Assessments
- ✿ mit systematischer Literatursuche, definierte Ein-, Ausschlusskriterien
- ✿ vorrangig Interventionsstudien (RCTs) eingeschlossen, falls nicht vorhanden Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien)
- ✿ klar definierte Frage
- ✿ Publikation in englisch, deutsch, schwedisch
- ✿ Publikationsdatum ab 1993
- ✿ Publikationsdatum ab 2007 für Fragen 6-8

4.3 Ausschlusskriterien

- ✿ Studien über Kosten (werden nur auf Referenzen gesichtet)
- ✿ Tierstudien
- ✿ Physiologiestudien (an Zellen und/oder Tieren)
- ✿ Studien zu Genetik
- ✿ Comments
- ✿ Case studies
- ✿ Case series
- ✿ Risikogruppen

Publikationen in deutsch, englisch und schwedisch

Es wurden Publikationen in deutscher, englischer und schwedischer Sprache berücksichtigt. Eindeutig themenfremde Artikel, unsystematische Reviews, Leserbriefe und „Case Reports“, pathophysiologische Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

Volltextbestellungen

Alle Referenzen, die den Selektionskriterien entsprachen und solche, bei denen sich aus den Angaben im „Abstract“ keine eindeutige Zuordnung treffen ließ, wurden im Volltext bestellt. Eine manuelle Literatursuche wurde in Referenzlisten relevanter Studien und Reviews vorgenommen.

Für die Volltextselektion wurden die oben angegebenen Selektions-kriterien weiter spezifiziert.

weitere Spezifizierung der Selektionskriterien

Zur Bewertung der methodischen Qualität der einzuschließenden Studien wurden gering modifizierte Instrumente des *NHS Public Health Ressource Unit* [37] verwendet. Die Bewertung der Systematischen Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Meta-Analysen erfolgte anhand der modifizierten *Quorum Statement Checkliste* [37]. Die Datenextraktion erfolgte unabhängig durch zwei ReviewerInnen. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

Methodische Literaturbewertung

4.4 PICO-Fragen

Inzidenz von anderen Mißbildungen als Neuralrohrdefekten (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, kardiale Missbildungen, Missbildungen der ableitenden Harnwege)

PICO-Fragen zu den Einzelthemen

Population	Frauen/ Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation, Multivitamine mit Folsäure perikonzeptionell
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation, Multivitamine ohne Folsäure perikonzeptionell
Outcome	Inzidenz von anderen Mißbildungen als Neuralrohrdefekte

Risiko für Abort/Fehlgeburt

Population	Frauen/ Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation perikonzeptionell
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation
Outcome	Rate/Inzidenz von Aborten/Fehlgeburten

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Population	Allgemeinbevölkerung (ohne präexistente CVD, ohne vorangegangenen Insult)
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation > 6 Monate, Multivitamine mit Folsäure
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation, Multivitamine ohne Folsäure
Outcome	CVD spezifische Mortalität, Myokardinfarkt, Insult
Exklusionskriterium	Bestimmung des Homocystein-Spiegels (Surrogatparameter), Risikogruppen

Brustkrebs

Population	Frauen (Differenzierung Premenopause - Postmenopause)/ Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation > 6 Monate, Folataufnahme (Messung des Folsäurespiegels)
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation
Outcome	Risiko/Inzidenz von Brustkrebs

Kolorektalkarzinom

Population	Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation > 6 Monate, Folataufnahme (Messung des Folsäurespiegels)
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation
Outcome	Chemoprävention für Dickdarmkarzinom, Risikopopulation, vorbestehende diagnostizierte Dickdarmadenome

Neuralrohrdefekt

Population	Frauen / Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation, Multivitamine mit Folsäure perikonzeptionell
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation, Multivitamine ohne Folsäure perikonzeptionell
Outcome	Rate von Neuralrohrdefekten

Zwillingsschwangerschaft/ Mehrlingsschwangerschaft

Population	Frauen/ Allgemeinbevölkerung
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation, Multivitamine mit Folsäure perikonzeptionell
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation, Multivitamine ohne Folsäure perikonzeptionell
Outcome	Inzidenz von Zwillingen, Mehrlinge
Exklusionskriterium	in vitro Fertilisation

Folatstatus im Serum oder Erythrozyten

Population	Allgemeinbevölkerung / Frauen
Intervention	Folsäure-Anreicherung
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung
Outcome	Folsäurespiegel im Blut

Maskierung eines Vitamin-B12-Mangel durch Folsäuregabe

Population	ältere Menschen / Allgemeinbevölkerung (mit Vitamin-B12-Mangel)
Intervention	Folsäure-Anreicherung / Messung des Folsäurespiegels
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung
Outcome	klinische Folgen /neurologisch; Verzögerung der Diagnosestellung des Vitamin-B12-Mangels, makrozytäre Anämie

Interaktion Folsäure/Antiepileptika

Population	klinische Folgen /neurologisch; Verzögerung der Diagnosestellung des Vitamin-B12-Mangels, makrozytäre Anämie
Intervention	Folsäure-Anreicherung, Folsäure-Supplementation
Comparison	keine Folsäure-Anreicherung, keine Folsäure-Supplementation
Outcome	Anfallshäufigkeit

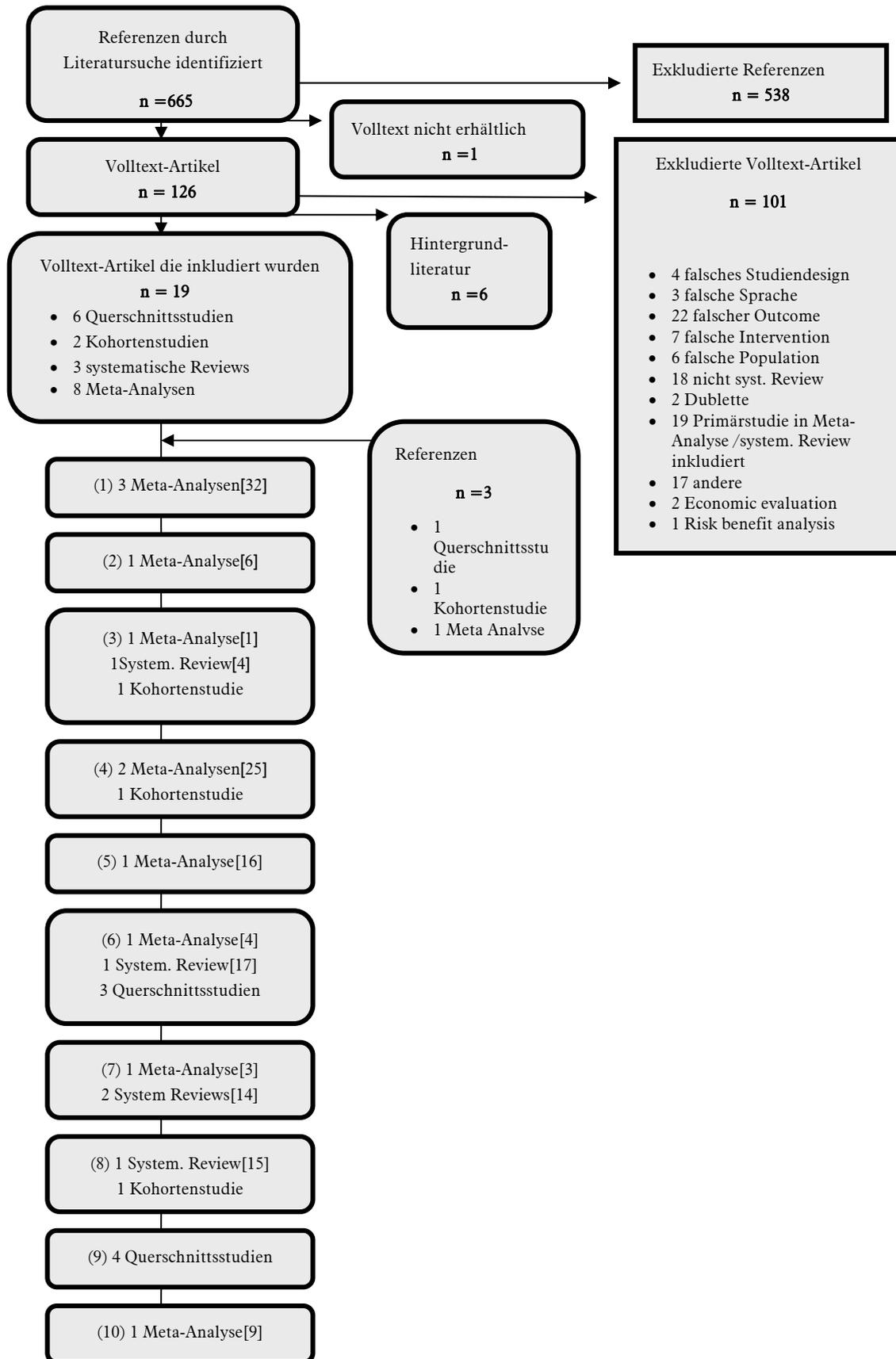


Abbildung 4.4-1: Flussdiagramm

5 Neuralrohrdefekte: Definition Entstehung und Konsequenzen

5.1 Definition

5.1.1 Neuralrohrdefekte (NRD)

In der normalen Embryonalentwicklung schließt sich in der vierten Embryonalwoche, zwischen dem 22. und 28. Gestationstag, die Neuralplatte zu einem geschlossenen Neuralrohr mit der knöchernen Umhüllung. Ist dieser Vorgang gestört, entstehen unterschiedliche Defekte im Zentralnervensystem, die als dorsale Verschluss-Störungen oder Neuralrohrdefekte bezeichnet werden, dazu zählen spina bifida occulta, Meningo- und Meningomyelozele, Enzephalozele und Anenzephalie.

Spina bifida occulta ist dadurch gekennzeichnet, dass sich nicht geschlossene Wirbelbögen finden, ohne dass das Rückenmark mit seinen Rückenmarkshäuten, den Meningen beteiligt ist, am häufigsten sind der fünften Lendenwirbel und der erste Sakralwirbel betroffen. Der Schweregrad von Neuralrohrdefekten ist sehr unterschiedlich und reicht bis zur vollständig offenen Wirbelsäule (rachischisis) oder dem Fehlen der Hirnhemisphären, der Anenzephalie. Bei zystischen Neuralrohrdefekten, der spina bifida aperta, beinhaltet die Ausstülpung die Meningen, Meningozele, das Rückenmark, Myelozele oder beides, Meningomyelozele. Anenzephalie und Myelomeningozele sind die häufigsten und schwerwiegendsten Fehlbildungen. Neuralrohrdefekte können auch im Rahmen verschiedener Chromosomenstörungen oder Fehlbildungen vorliegen, wie die Meningomyelozele im Rahmen der Arnold-Chiari-Malformation.

Anenzephalie führt häufig zum intrauterinen Fruchttod oder zum Versterben kurz nach der Geburt. Myelomeningozelen sind assoziiert mit Paraplegie, Skoliose, Harn- und Stuhlinkontinenz, erhöhter Morbidität und Mortalität, bei der spina bifida occulta sind lediglich die Wirbelbögen nicht vollkommen geschlossen und mit keiner körperlichen Einschränkung verbunden. Die Lebensqualität von Menschen mit schwerwiegenden Neuralrohrdefekten ist erheblich reduziert.

5.1.2 Geographische, zeitliche und sozioökonomische Variation in der Prävalenz von Neuralrohrdefekten

Neuralrohrdefekte treten regional sehr unterschiedlich häufig mit 5 bis 50 pro 10.000 Lebendgeburten auf [38]. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass dies neben tatsächlich bestehenden regionalen, zeitlichen und ethnisch bedingten Disparitäten auch auf einen unterschiedlichen Erfassungsgrad zurückzuführen ist. Die Gesamtinzidenz ist in Ländern mit Pränataldiagnostik und erlaubtem Schwangerschaftsabbruch mit großer Wahrscheinlichkeit höher anzusetzen.

Schluss des Neuralrohrs in der Embryonalentwicklung

unterschiedlich schwere Neuralrohrdefekte

Folgen von Neuralrohrdefekten

regional unterschiedliche Häufigkeit von Neuralrohrdefekten: 5 bis 50 pro 10.000 Lebendgeburten

Rückgang der Prävalenz von Neuralrohrdefekten in den letzten Jahrzehnten...

Es ist in vielen Teilen der Welt zu einem Rückgang der Prävalenz von Neuralrohrdefekten gekommen, dieser Rückgang hat in verschiedenen Ländern zu verschiedenen Zeitpunkten begonnen, seit 1950 in den Niederlanden [39] und seit 1970 in UK [40]. Während zu Beginn der 1980er der Rückgang in UK und Irland zum Teil die Folge der pränatalen Diagnostik und der selektiven Schwangerschaftsabbrüche war, findet sich eine sinkende Prävalenz auch, wenn man diese Schwangerschaftsabbrüche berücksichtigt [41].

... höhere Prävalenz bei niedrigem sozioökonomischen Status

Daten aus verschiedenen Ländern seit der Mitte der 1970er zeigen eine höhere Prävalenz von Neuralrohrdefekten bei Kindern von Frauen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status [42-45]. Evidenz für einen Zusammenhang von unterschiedlichen Häufigkeiten innerhalb der sozioökonomisch benachteiligten Schichten, wie sie bei Chromosomenanomalien beobachtet wurde, konnte in einer Studie aus England nicht gefunden werden [46].

Wiederholungsrisiko bei Geschwistern um das 10-20fache höher

Das Wiederholungsrisiko von Neuralrohrdefekten ist bei Geschwistern um das 10-20fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Das Wiederholungsrisiko für Verwandte ersten Grades beträgt ca. 4% nach einem betroffenen Kind sowie ca. 9%, falls zwei Kinder betroffen sind [47, 48]. Die Ursachen für Neuralrohrdefekte dürften sehr vielfältig sein und nicht nur auf einem einfachen Vererbungsgang beruhen. Vielmehr ist von einer Kombination aus zahlreichen genetischen- und Umweltfaktoren auszugehen. Als Risikofaktoren gelten Diabetes, Alkohol, positive Familienanamnese, ethnische Zugehörigkeit, Alter der Mutter, Medikamenteneinnahme (Antikonvulsiva, Folsäureantagonisten), sozioökonomischer Status und auch der mütterliche Ernährungsstatus.

Seit Anfang der 60er Jahre ist ein gestörter Folatmetabolismus als zusätzliche Begünstigung für Neuralrohrdefekte bekannt. Daneben bestehen bei betroffenen Müttern von Kindern mit Neuralrohrdefekten häufig Homocysteinerhöhungen.

Einfluss von Folsäure seit langem bekannt: muss präkonzeptionell eingesetzt werden

Der Einfluss des Vitamins Folsäure bei der Entstehung von Neuralrohrdefekten ist seit längerem bekannt. Folsäure muss aber präkonzeptionell eingesetzt werden, da die entscheidende Entwicklungsphase innerhalb der ersten 30 Tage der Embryonalentwicklung liegt, allerdings ist zu diesem Zeitpunkt vielen Frauen die schon bestehende Schwangerschaft noch nicht bewußt.

5.1.3 Definition von Neuralrohrdefekten nach ICD

Tabelle 5.1-1: Definition and ICD codes of Neural Tube Defects, Anencephaly and Spina Bifida (Extract from EUROCAT Guide 1.2) [49]

Subgroup	ICD9-BPA	ICD10-BPA	Exclusions
Neural Tube Defects: Neural tube defects include anencephalus, encephalocele, spina bifida and iniencephaly	7400-7420	Q00, Q01, Q05, Q070	
Anencephalus and similar: Absence or deficiency of a major portion of the cranial vault, the covering skin and the brain tissue	7400-7401	Q000 and Q001	
Spina Bifida: Midline defect of the osseous spine usually affecting the posterior arches resulting in a herniation or exposure of the spinal cord and/or meninges	7410, 7419	Q050-Q059, Q070	Exclude association with anencephalus

5.2 Auftreten von Neuralrohrdefekten in Österreich

5.2.1 Situation in Österreich

Die Inzidenz von Kindern, die von Neuralrohrdefekten oder Spina bifida in Österreich betroffen sind, ist nicht exakt zu benennen, ein spezielles Erfassungssystem im Sinne eines Fehlbildungsregisters existiert nicht. Im Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2004, 2005 und 2006 [50-52] von Statistik Austria finden sich Zahlen für Lebendgeborene seit 1995 nach erkennbaren Fehlbildungen und deren Häufigkeiten. Für 2006 finden sich auch Angaben zu Lebend- und Totgeborenen. Die von der Statistik Austria erfassten Daten spiegeln nicht die tatsächliche Situation bezüglich Inzidenz von Neuralrohrdefekten in Österreich wider, da Schwangerschaften, die im Rahmen der pränatalen Schwangerschaftsdiagnostik vorzeitig beendet werden, nicht erfasst sind.

Inzidenz von Spina bifida in Österreich nicht bekannt

Die Gesamtinzidenz ist deutlich höher, österreichweite Zahlen zu induzierten Aborten aufgrund von Neuralrohrdefekten im Rahmen der Pränataldiagnostik fehlen. Im Report der *EUROCAT Folic Acid Working Group* [49] werden für die Steiermark Gesamtprävalenzraten angegeben, sowie Zahlen zu induzierten Aborten.

Gesamtinzidenz von Spina bifida höher aufgrund pränataler Diagnostik

Spezielle Fehlbildungskategorien:

- Anenzephalus (740.0, 740.1/ Q00.0, Q00.1)
- Spina Bifida ohne Angabe eines Hydrozephalus (741.9/ Q05.5-Q05.9)

Fehlbildungen lt. Dreistellergruppen der 10. ICD-Revision [53] bzw. lt. Dreisteller der 9. ICD-Revision:

- Angeborene Fehlbildungen des Nervensystems (740-742/ Q00-Q07)⁸
- Spina bifida (741/ Q05)⁹

⁸ lt. WHO direkt umschlüsselbar: 740-742 entspricht Q00-Q07 (im Rahmen der kurzen Liste der Todesursachen)

⁹ Spina bifida (741) schließt Arnold-Chiari-Syndrom (Q07.0) ein, Bruch in der Zeitreihe

Tabelle 5.2-1: Neuralrohrdefekte in ÖSTAT-Daten

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Lebendgeborene Insgesamt	88.669	88.809	84.045	81.233	78.138	78.268	75.458	78.399	76.944	78.968	78.190	77.914
Anenzephalus (740.0, 740.1/ Q00.0, Q00.1)	1	3	2	1	2	4	1	1	-	-	2	1
Auf 100.000 Lebendgeborene	1,1	3,4	2,4	1,2	2,6	5,1	1,3	1,3	-	-	2,6	1,3
Spina Bifida ohne Hydrozephalus (741.9 / Q05.5-Q05.9)	15	15	11	11	4	12	7	15	12	9	2	11
Auf 100.000 Lebendgeborene	13,5	16,9	9,5	17,2	10,2	11,5	14,6	15,3	7,8	12,7	5,1	14,1
Spina bifida (741/ Q05)	24	20	14	14	5	15	9	16	12	9	3	12
Auf 100.000 Lebendgeborene	27,1	22,5	16,7	17,2	6,4	19,2	11,9	20,4	15,6	11,4	3,8	15,4

In einem Report der *EUROCAT Folic Acid Working Group* [49] werden Inzidenzraten für 10.000 Lebendgeburten und Gesamtprävalenzraten für Anenzephalie, Spina bifida und Neuralrohrdefekte von 1985 bis 1999 aus der Steiermark präsentiert. Auszugsweise werden die Daten für Neuralrohrdefekte wiedergegeben.

Tabelle 5.2-2: Neural Tube Defects: Number of cases by type of birth¹⁰, population (births), total prevalence rate and livebirth prevalence rate¹¹ (per 10,000 births) by year and registry: 32 EUROCAT registries, 1980-2000¹²

Styria Austria	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	1985-1999
total cases	10	12	9	8	11	14	10	12	10	12	11	7	10	8	9	153
Live births	7	8	4	1	5	6	6	5	4	5	8	4	6	2	4	75
fetal deaths	0	0	1	1	1	2	1	4	0	1	0	0	0	0	1	12
induced abortions	3	4	4	7	5	6	3	3	5	7	2	3	4	6	4	66
Population	13663	13303	13276	13340	13161	13349	13794	13744	13395	12988	12276	12465	11768	11026	10800	192348
Total Prevalence	7.32	9.02	6.78	6.00	8.36	10.49	7.25	8.73	7.47	9.24	8.96	5.62	8.50	7.26	8.33	7.95
Livebirth Prevalence	5.12	6.01	3.01	0.75	3.80	4.49	4.35	3.64	2.99	3.85	6.52	3.21	5.10	1.81	3.70	3.90

¹⁰ Fetal deaths from 20 weeks gestation (including stillbirths), induced abortion following prenatal diagnosis

¹¹ For simplicity livebirth prevalence rates have been calculated using all births as denominators

¹² European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat) Special Report Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe, May 2003
Part III Appendices http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a4_01_en.pdf; aufgesucht am 20.10.2008

5.2.2 Annahmen für Österreich

Für die Steiermark wird eine Gesamtprävalenz von Neuralrohrdefekten von 1985 bis 1999 von 7,95 (95% CI 6,79 – 9,32) und eine Prävalenz von 3,9 für 10.000 Lebendgeborene angegeben [49]. Unter der Annahme, dass diese Prävalenzraten repräsentativ für Österreich sind, wären im Jahr 2006 bei 77.914 Lebendgeburten zumindest 30 Kinder mit einem Neuralrohrdefekt auf die Welt gekommen, die Statistik Austria weist 2006 12 gemeldete Kinder mit Spina bifida aus. Nimmt man die Gesamtprävalenz von 7,95 bei 78.227 Lebend- und Totgeburten, ist von 62 Kindern mit einem Neuralrohrdefekt auszugehen¹³, nur ein geringer Teil davon (aufgrund der Prädagnostik) wurde lebend geboren. Von Pollak [54] wird im Jahr 1998 nach einer Hochrechnung eine Inzidenz von 14 auf 10.000 angegeben.

ausgehend von Gesamtprävalenz in der Steiermark: 62 Neuralrohrdefekte in Österreich 2006

5.2.3 Schätzung der verhinderbaren Neuralrohrdefekte

Zur Abschätzung der Wirksamkeit von Folsäuresupplementen oder Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten ist es erforderlich zu wissen, wie viele Neuralrohrdefekte auftreten und wie viele auftreten würden, wenn keine Frau Folsäuresupplemente perikonzeptionell zu sich nähme. Laut Daten der österreichischen Studien [55, 56] beziehungsweise des EUROCAT Reports [49] zu perikonzeptionell eingenommenen Folsäuretablets nehmen ca. 10% der Frauen Folsäuretablets vor der 12. Schwangerschaftswoche bzw. perikonzeptionell.

wie viele Neuralrohrdefekte, wenn keine Frau Folsäuresupplemente einnimmt

Da keine verlässlichen Zahlen zur Inzidenz vorliegen, wird die für die Steiermark angegebene Gesamtprävalenz von 7,95 pro 10.000 Lebend- und Totgeborene für Österreich pro Jahr angenommen, das inkludiert alle Neuralrohrdefekte, die auftreten, sowohl Kinder, die mit einem Neuralrohrdefekt geboren werden, als auch von einem Neuralrohrdefekt betroffene Schwangerschaften, die vorzeitig beendet werden.

keine verlässlichen Zahlen zur Inzidenz

Die Annahme geht von 62 Neuralrohrdefekten (Lebend- und Totgeburten) jährlich in Österreich bei 78.000 Geburten aus und dass 10% der Frauen Folsäuretablets (0,4mg) perikonzeptionell nehmen.

62 NTS (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) p.a. in Österreich,

Kalkulation:

Die Anzahl der durch Folsäuretablets (0,4mg) verhinderbaren Neuralrohrdefekte wird mit 36% [57] bis 47% [58] und mehr [59] angegeben. Die Berechnung basiert auf der Dosis Wirkungsbeziehung von Daly et al. und Wald et al.

generell angenommene verhinderbare Neuralrohrdefekte 36% bis 47%

¹³ Im Nenner konnten die Schwangerschaftsabbrüche nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 5.2-3: Effekt von Folsäure auf das Risiko für ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt

	Wald-Methode [60]	Daly-Methode [57]
Mikrogramm Folsäure/Tag	Reduktion des relativen Risikos ¹⁴	Reduktion des relativen Risikos
100	13	22
200	23	41
300	30	k.A.
400	36	47
500	41	k.A.

- ⊗ NRD ist die angenommene Zahl von Neuralrohrdefekten/Jahr
- ⊗ N_i ist die Zahl von Neuralrohrdefekten, wenn keine Frau Folsäuretablettchen nähme
- ⊗ % ohne FA¹⁵ ist die Anzahl der Frauen ohne Folsäuresupplemente
- ⊗ % mit FA ist die Anzahl der Frauen mit Folsäuresupplementen
- ⊗ RRR ist die Reduktion des relativen Risikos durch eine bestimmte Menge Folsäure entsprechend der Wald-Methode oder Daly-Methode

$$NRD(62) = \% \text{ ohne FA}(90) * N_t + \% \text{ mit FA}(10) * \{1 - (RRR(400) / 100)\} * N_t$$

$$\text{Wald-Methode: } 62 = 0,9 * N_t + 0,1 * (1 - 0,36) * N_t = 0,964 * N_t$$

$$N_t = 64$$

$$\text{Daly-Methode: } 62 = 0,9 * N_t + 0,1 * (1 - 0,47) * N_t = 0,953 * N_t$$

$$N_t = 65$$

Annahme von 2-3 Neuralrohrdefekte mehr ohne Folsäuretablettchen

Unter der Annahme, dass 62 Neuralrohrdefekte in Österreich jährlich auftreten und 10% der Frauen Folsäuretablettchen mit 0,4mg Folsäure korrekt (perikonzeptionell) zu sich nehmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte um 2 bzw. 3 höher, wenn keine Frau Folsäuretablettchen mit 0,4mg zu sich nähme.

5.2.4 Anzahl der verhinderbaren Neuralrohrdefekte durch Supplemente und Anreicherung

Annahmen zur Berechnung von verhinderbaren Neuralrohrdefekten

Die Berechnung beruht auf folgenden Annahmen:

- ⊗ 62 Neuralrohrdefekte treten jährlich in Österreich auf
- ⊗ 64 Neuralrohrdefekte würden auftreten, wenn keine Frau Folsäuretablettchen mit 0,4mg zu sich nähme

nur 50% der Schwangerschaften geplant

Nach einer Umfrage zum Informationsstand über Folsäure [56] waren 58% der Schwangerschaften geplant, demnach hätten 42% aller Frauen nicht den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme folgen können.

¹⁴ Baseline serum folate level is 11 nmol /L

¹⁵ FA= Folic Acid

Wenn ein konservativer Ansatz gewählt wird und 50% aller Schwangerschaften geplant sind, könnten 50% den Empfehlungen zur Folsäuresupplementierung folgen, das beträfe 50% von 64 Schwangerschaften mit einem Neuralrohrdefekt (32 Schwangerschaften)

100% aller Frauen wären im Falle einer Anreicherung mit 100 µcg folsäure-exponiert.

2 Szenarien mit unterschiedlichen Raten von Frauen, die Folsäuresupplemente nehmen, werden gerechnet: die derzeitige Situation mit 10% und mit 50%:

- ✳ Ns ist die Anzahl von Neuralrohrdefekten, die durch Supplemente verhinderbar wären
- ✳ Nf ist die Anzahl von Neuralrohrdefekten, die durch Anreicherung verhinderbar wären
- ✳ Nnrd ist Anzahl der Kinder, die mit einem Neuralrohrdefekt geboren werden

$$N_s = \% \text{ Supplemente} * (RRR(400)/100) * 32$$

$$N_f = RRR(100)/100 * 64$$

$$N_{nrd} = 64 - \{ \% \text{ mit FA} * (RRR(500)/100) * 32 \} - \{ \% \text{ ohne FA} * (RRR(100)/100) * 64 \}$$

$$\% \text{ mit FA} = 10\%$$

$$\% \text{ ohne FA} = 90\%$$

$$RRR(500) = 41$$

$$RRR(100) = 13$$

$$N_{nrd} = 64 - (0,1 * 0,41 * 32) - (0,9 * 0,13 * 64) = 64 - 1,31 - 7,48 = 55$$

$$\% \text{ mit FA} = 50\%$$

$$\% \text{ ohne FA} = 50\%$$

$$N_{nrd} = 64 - (0,5 * 0,41 * 32) - (0,5 * 0,13 * 64) = 64 - 6,56 - 4,16 = 53$$

Die Berechnung zeigt:

- Wenn 10% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nehmen, die eine Schwangerschaft planen, und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge der Mehlanreicherung mit Folsäure zu sich nehmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 55 statt 64.
- Wenn 50% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nehmen, die eine Schwangerschaft planen, und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge einer Mehlanreicherung mit Folsäure zu sich nehmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 53 statt 64.

Im Szenario einer Folsäure-Anreicherung mit 100 µg und unter der Annahme, dass weiterhin 10% der Frauen mit geplanter Schwangerschaft Folsäuresupplemente nähmen, käme es zu einer Verminderung der Anzahl der Neuralrohrdefekte von 64 auf 55. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 14% bzw. einer absoluten Risikoreduktion von 1,2/10.000 Geburten.

Im Szenario einer Folsäure-Anreicherung mit 100 µg und unter der Annahme, dass 50% der Frauen mit geplanter Schwangerschaft

Szenarien für Folsäure-Anreicherung & Supplementation

**Szenarien mit Folsäure-Anreicherung:
Reduktion der NRD bei 10% und 50% Folsäuresupplementierung**

**Konservative Annahme
ARR 9 resp. 11 NRD
(Lebend/Todgeburten,
induzierte Aborte),
RRR 14% resp. 17%**

Folsäuresupplemente nähmen, käme es zu einer Verminderung der Anzahl der Neuralrohrdefekte von 64 auf 53. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 17% bzw. einer absoluten Risikoreduktion von 1,4/10.000 Geburten.

Die voraussichtliche Anzahl der verhinderbaren Neuralrohrdefekte ist höher, wenn die tatsächliche Prävalenz höher ist, allerdings ist der relative Effekt vergleichbar.

Szenarien ohne Folsäure-Anreicherung nur mit Supplementierung: 30% resp. 50%

2 Szenarien ohne Folsäure-Anreicherung werden gerechnet, 30% bzw. 50% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nehmen Folsäuresupplemente korrekt:

$$N_{nrd} = 64 - \{ \% \text{ mit FA} * (RRR(400)/100) * 32 \}$$

$$\% \text{ mit FA} = 30\%$$

$$\text{nach Wald-Methode: } N_{nrd} = 64 - \{ 0,3 * 0,36 * 32 \} = 64 - 3,4 = \sim 61$$

$$\text{nach Daly-Methode: } N_{nrd} = 64 - \{ 0,3 * 0,47 * 31 \} = 64 - 4,5 = \sim 60$$

$$\% \text{ mit FA} = 50\%$$

$$\text{nach Wald-Methode: } N_{nrd} = 64 - \{ 0,5 * 0,36 * 32 \} = 64 - 5,7 = \sim 58$$

$$\text{nach Daly-Methode: } N_{nrd} = 64 - \{ 0,5 * 0,47 * 32 \} = 64 - 7,5 = \sim 56$$

ARR 4 resp. 8 NRD (Lebend/Todgeburten, induzierte Aborte), RRR 6% resp. 12,5%

Die Berechnung zeigt: Wenn 30% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, Folsäuresupplemente korrekt nähmen, würden 60 (61), resp. relative 6% statt 64 Neuralrohrdefekte auftreten, wenn 50% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, Folsäuresupplemente korrekt nähmen, wäre die Anzahl der auftretenden Neuralrohrdefekte 56 (58), relative Reduktion von 12,5 % statt 64.

5.2.5 Zusammenfassung

Die Anzahl verhinderbarer Neuralrohrdefekte wird von zwei Faktoren determiniert: von der zusätzlich aufgenommenen Folsäuredosis, entweder durch Anreicherung oder durch Folsäuresupplemente, und vom Folsäurespiegel.

lineare Beziehung von Folsäuredosis und Serumfolatspiegel – nichtlinear von Folatspiegel und NRD Risiko

Eine kontinuierliche Erhöhung der Folsäureaufnahme führt zu einem linearen Anstieg der Folsäure im Serum. Der Zusammenhang zwischen Folsäure im Serum und dem Neuralrohrdefektrisiko ist proportional zur zusätzlich aufgenommenen Folsäuredosis, aber nicht linear, bei hohen Serumfolatspiegel führt ein weiterer Anstieg des Serumfolatspiegel zu einer geringeren Risikoreduktion als ein Anstieg bei niedrigem Serumfolatspiegel.

Risikoreduktion steht in Relation zur Folsäuredosis

Bei Folsäure-Anreicherung wird ein Grundnahrungsmittel mit einer relativ geringen Dosis Folsäure versetzt, 140µg in den USA oder 150µg in Kanada, die daraus resultierende Reduktion des Neuralrohrdefektrisikos ist geringer als bei Einnahme von Folsäuresupplementen, üblicherweise 400µg, die für die Neuralrohrdefektprophylaxe empfohlen werden.

Bei einer zusätzlichen täglichen Aufnahme von 100µg Folsäure sinkt das relative Risiko um 13% [60] bis 22%, resp. 26% [57], abhängig vom Ausgangswert des Serumfolatspiegels und abhängig von unterschiedlichen Modellrechnungen. Auf Basis des Modells von Wald [60] würde ein durchschnittlicher Anstieg von 200µg Folsäureaufnahme die Rate an

Neuralrohrdefekten um ca 20% senken, bei einem Ausgangswert des Serumfolatspiegel von 5 ng/mL, auf Basis des Modells von Daly [57] um 41% bei einem Ausgangswert des Erythrozytenfolatspiegels von 311µg/L.

Eine zusätzliche Einnahme von 400µg Folsäure durch Folsäure-supplement ist mit einer relativen Risikoreduktion von 36% [60] bis 47% resp.58% [57] verbunden.

Die in den Studien berichteten Reduktionen von Neuralrohrdefekten nach obligatorischer Anreicherung sind ebenfalls von mehreren Faktoren abhängig, sodass die berichteten Risikoreduktionen nicht ohne weiteres übertragbar sind. Die Ergebnisse sind wesentlich beeinflusst von der in den jeweiligen Ländern zugesetzten effektiven Folsäuredosis, die in den USA beinahe doppelt so hoch sein dürfte als die gesetzliche Minimaldosis von 140 µg Folsäure pro 100 g Mehl und anderen Getreideprodukten [61], vom durchschnittlichen Ausgangswert des Serum/ Erythrozytenfolat-spiegels von Frauen im gebärfähigen Alter und von der Rate von Frauen, die perikonzeptionell Folsäuresupplemente einnehmen.

Die Inzidenz von Kindern, die in Österreich von Neuralrohrdefekten oder Spina bifida betroffen sind, ist nicht exakt zu benennen. Zahlen im Rahmen der Pränataldiagnostik zu induzierten Aborten aufgrund von Neuralrohrdefekten fehlen. Ein spezielles Erfassungssystem im Sinne eines Fehlbildungs- oder Pränataldiagnostikregister existiert nicht. Für die Steiermark wird eine Gesamtprävalenz von Neuralrohrdefekten für die Jahre 1985 bis 1999 von 7,95 pro 10.000 Geburten angegeben, anhand einer Hochrechnung aus dem Jahr 1998 wird die Inzidenz von 14 pro 10.000 angegeben.

Für eine exemplarische Kalkulation der verhinderbaren Neuralrohr-defekte wurden folgende Annahmen auf Basis der EUROCAT Daten für die Steiermark getroffen: dass 62 Neuralrohrdefekte jährlich in Österreich auftreten, das entspricht einer Inzidenz von 7,95 pro 10.000 bei 78.000 Geburten und einer Schwangerschafts-Planungsrate von 50%.

Als Status quo wurde eine Rate perikonzeptioneller Folsäuresupplemente von 10% angenommen, wenn keine Frau Folsäuresupplemente nähme, wäre von jährlich 64 statt 62 Neuralrohrdefekten auszugehen. Im Falle einer Folsäure-Anreicherung von Mehl und wenn 10% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, korrekt Folsäuresupplemente nähmen, ist von 55 statt 64 Neuralrohrdefekten auszugehen.

Im Falle einer Folsäure-Anreicherung von Mehl und wenn 50% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, korrekt Folsäuresupplemente nähmen, würden 53 Neuralrohrdefekte auftreten.

Ohne Folsäure-Anreicherung und wenn 50% der Frauen, die eine Schwangerschaft planen, korrekt Folsäuresupplemente nähmen, würden 58 Neuralrohrdefekte auftreten.

Wenn alle Frauen mit geplanter und ungeplanter Schwangerschaft perikonzeptionell Folsäuresupplemente nähmen, könnte im Idealfall die Zahl der Neuralrohrdefekte auf 41 (nach Wald-Methode), d.h 36% RRR resp. auf 34 (nach Daly-Methode), d.h. 47% RRR reduziert werden.

**400µg Folsäure –
relative Risikoreduktion
von 36% bis 58%**

**Inzidenz für Neuralrohr-
defekte oder Spina
bifida nicht bekannt**

**Annahme für Ö: 62
NRD/Jahr (Lebend- und
Totgeburten, induzierte
Aborte)**

**Szenario mit Folsäure-
Anreicherung und 10%
Folsäuresupplementen
55/Jahr**

**Szenario mit Folsäure-
Anreicherung und 50%
Folsäuresupplementen
53/Jahr**

**Idealfall: Szenario mit
Folsäure-Anreicherung
bei 100% Folsäure-
supplementation 41
resp. 34/Jahr**

5.3 Folateinnahme, Neuralrohrdefekte und Maßnahmen, um das Risiko zu senken

5.3.1 Prävention von Neuralrohrdefekten

Geographische und zeitliche Unterschiede deuten auf Einfluss von Umweltfaktoren

Sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren spielen bei der Entstehung von Neuralrohrdefekten eine Rolle [38]. Für die Bedeutung der Umweltfaktoren spricht, dass es ausgeprägte geographische und zeitliche Unterschiede in der Inzidenz und einen deutlichen Bezug zum sozioökonomischen Status gibt. Andererseits spricht das Wiederholungsrisiko nach dem erstmaligen Auftreten eines Neuralrohrdefekts für einen genetischen Mechanismus. In beiden Fällen kann Folsäure das Risiko reduzieren.

Folsäuresubstitution 4 Wochen vor bis 8 Wochen nach der Konzeption

Wirksame Gewebespiegel müssen spätestens 4 Wochen nach der Konzeption, also zum Zeitpunkt des Verschlusses des Neuralrohrs zwischen dem 22. und dem 28. Tag der Schwangerschaft, erreicht sein. Daher wird eine Folsäuresubstitution 4 Wochen vor bis 8 Wochen nach der Konzeption empfohlen. Ein Beginn der Folsäuresupplementierung bereits nach erfolgter Konzeption, aber innerhalb der ersten 4 Wochen der Schwangerschaft, dürfte noch einen präventiven Effekt haben [62, 63].

5.3.2 Internationale Empfehlungen

0,4 mg/Tag als perikonzeptionelle Supplementierung

Die Empfehlung zur perikonzeptionellen Supplementierung von Folsäure in einer Dosierung von 0,4 mg/Tag wird in sehr vielen Ländern gegeben. In Analogie wurde 1998 von der *Österreichischen Pädiatrischen Gesellschaft* und der *Österreichischen Gesellschaft für pränatale und perinatale Medizin* [54] die Empfehlung ausgesprochen, dass alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, schon vor der Konzeption 0,4 mg Folsäure täglich zu sich nehmen sollten. Frauen, die bereits schwanger sind, sollten innerhalb der ersten 4 Wochen der Schwangerschaft bis zur 8. Schwangerschaftswoche Folsäure nehmen. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder Kindes hatten, wird die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme von 4 mg täglich empfohlen. Diese Empfehlung wurde vom *Center of Disease Control* 1991 [64] und 1992 ausgesprochen [65], ebenso von der *American Academy of Pediatrics* [66] und der *American College of Obstetricians and Gynecologists* [67], basierend auf einer Studie der „Medical Research Council Vitamin Study Research Group“ [68].

keine offizielle Empfehlung des BMGFJ

Eine offizielle Empfehlung des *Bundesministeriums für Gesundheit, Frauen und Jugend* zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme für Österreich liegt nicht vor [49].

wenige Frauen folgen den Empfehlungen

Nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter folgen den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung zur Verringerung der embryonalen Neuralrohrdefekte. In einem kanadischen Review [69] wurden 52 Studien inkludiert, in 49 Studien wird die berichtete Rate von perikonzeptionell eingenommenen Folsäuresupplementen mit 0,5% bis 50% angegeben. Schlechter Bildungsstatus, Immigrantenstatus, junges Alter der Mutter, ungeplante Schwangerschaft ohne Partner waren die stärksten

Vorhersageparameter für eine nicht erfolgte perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure-Supplementen.

Tabelle 5.3-1: Internationale Empfehlungen¹⁶

Land/Jahr	Publikation/Herausgeber	Titel
Australia 2007	Genetics in Family Medicine: the Australian Handbook for General Practitioners	Folic acid and pregnancy
Canada 1997	Canadian Paediatric Society	Periconceptional Use of Folic Acid for Reduction of the Risk of Neural Tube Defects
Canada 2007	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies
Canada 2003	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	The use of Folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies
International 2008	Cochrane Library	Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects
Netherlands 2008	Health Council of the Netherlands	Towards an optimal use of folic acid
New Zealand 2005	Auckland District Health Board	Neural Tube Defects
New Zealand 2003	Ministry of Health	Improving Folate Intake in New Zealand: Policy implications
New Zealand 1999	Ministry of Health	Folate, Folic Acid, and Health
PAHO 2002	Pan American Health Organization	The Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid
United Kingdom 2005	GenePool	Neural Tube Defects
United Kingdom 2003	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Periconceptional Folic Acid and Food Fortification in the Prevention of Neural Tube Defects
USA 1999	American Academy of Pediatrics	Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects
USA 2005	American College of Medical Genetics	Folic acid and neural tube defects
USA 2003	American College of Obstetricians and Gynecologists	Neural Tube Defects
USA 1999	Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses	Preconceptional Use of Folic Acid
USA	CDC Birth Defects	Folic Acid and Prevention of Spina Bifida and Anencephaly [2002] Use of Folic Acid Alone to Prevent Neural Tube Defects [1999] Medical Progress in the Prevention of Neural Tube Defects [1999]
USA 2003	National Guideline Clearinghouse	Neural tube defects. American College of Obstetricians and Gynecologists [2003]
WHO 2006	WHO Reproductive Health Library	Routine folate supplementation in pregnancy Periconceptional folate supplementation to prevent neural tube defects
Deutschland 1995	Gemeinsame Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (Ausschuss für Nahrungsbedarf), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Gesellschaft für Neuropädiatrie	Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft
Belgien 1999	DM (BE) - Domus Medica vzw; Flemish College of General Practitioners (formerly: WVVH)	Preventie van neuuraalbudefecten: aanbeveling voor goede medische praktijkvoering [Prevention of neural tube defects: recommendation for good medical practice]
Österreich 1998	Österreichische Pädiatrischen Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für pränatale und perinatale Medizin	Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution

¹⁶ Vgl. auch: Geneva Foundation for Medical Education and Research.
http://www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Neural_tube_defects_folic_acid.htm

5.3.3 Prävention durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution

Erhebung zur Folsäuresubstitution bei Schwangeren im Raum St. Pölten 2000

In Österreich wurde im Jahr 2000 eine Studie [55] zur Situation der Folsäuresubstitution bei Schwangeren in einer regionalen Untersuchung im Raum St. Pölten publiziert. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Frauen, die zwischen 1.12.1997 und 31.3.1998 im Krankenhaus St. Pölten ein Kind zur Welt gebracht hatten, zu ihrem Wissen und zur perikonzeptionellen Einnahme von Folsäuresupplementen befragt. 238 Frauen nahmen teil, 234 der Fragebögen wurden analysiert, 24% (57) nahmen Folsäure während der Schwangerschaft, 14% (33) begannen jedoch erst nach der 12. Schwangerschaftswoche, 10% nahmen Folsäuresupplemente entsprechend der Empfehlung und 38% der Frauen wussten von dem präventiven Effekt von Folsäure in Bezug auf fetale Neuralrohrdefekte.

Befragung 1998 in Wien

In einer in Wien durchgeführten Befragung 1998 [56] bei 110 Frauen mit Deutsch als Muttersprache, die innerhalb von 2 Monaten an der geburtshilflichen Abteilung entbunden hatten, lag der Prozentsatz der Frauen bei 63%, die irgendwann während der Schwangerschaft Folsäure in Form von Mischpräparaten einnahmen, 8% nahmen Folsäurepräparate innerhalb der ersten sieben Schwangerschaftswochen und nur eine Frau, den Empfehlungen entsprechend, perikonzeptionell. Und das, obwohl 58% der Schwangerschaften geplant waren und 30% mit ihrem Facharzt über die Planung einer Schwangerschaft gesprochen hatten. 30% bejahten die Frage, ob sie schon gehört haben, dass Folsäure vor Neuralrohrschlüssen schützt, 29% wussten, dass Folsäure ein Vitamin ist. Bei einer weiteren Schwangerschaft würden 92% der befragten Frauen Folsäure einnehmen.

2. Wiener Ernährungsbericht 2004

Im 2. Wiener Ernährungsbericht 2004 [70] wurde in einer für Wien repräsentativen Stichprobe von 91 schwangeren Frauen von 1% angegeben ein Folsäuresupplement und von 9% ein Kombinationspräparat mit Folsäure und Eisen zu nehmen, allerdings nahmen 55% ein Multivitaminpräparat, das in vielen Fällen Folsäure enthalten kann. Über die Wichtigkeit einer ausreichenden Folsäureversorgung vor und während einer Schwangerschaft wussten rund 60% des befragten Kollektivs Bescheid. Die Hauptinformationsquellen über eine „schwangeren-gerechte“ Ernährung waren Sachbücher, Zeitschriften, sowie der betreuende Arzt.

österreichischer Ernährungsbericht 2008

In den zur Verfügung gestellten Daten für den Österreichischen Ernährungsbericht 2008 ergab die Befragung einer repräsentativen Stichprobe von 270 Schwangeren bezüglich Folsäuresupplemente, dass 1/3 der Schwangeren Folsäuresupplemente einnehmen. Davon haben 78% bereits vor dem Beginn der Schwangerschaft mit der Folsäuresupplementierung begonnen; in dieser Stichprobe der Schwangeren haben 26% Folsäuresupplemente entsprechend den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme genommen.

Befragung von niedergelassenen GynäkologInnen in Wien 1998

In der in Wien durchgeführten Befragung 1998 [56] wurden auch niedergelassene GynäkologInnen zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme befragt. Allen 275 GynäkologInnen, die in Wien eine Privat- oder Krankenkassenpraxis betreiben, wurde ein Fragebogen zugesendet mit dem Ersuchen um eine anonyme Rückantwort. Der Fragebogen enthielt neben den für diese Untersuchung relevanten Fragen auch solche über andere Maßnahmen in der Schwangerschaft, so dass die

Zielrichtung der Befragung nicht offensichtlich war. Die Rücklaufquote war 39% (108), davon betrieben 72% eine Praxis mit Kranken-kassenverträgen. 62% der ÄrztInnen waren der Meinung, dass alle schwangeren Frauen Folsäure nehmen sollten und 36% gaben an, dass sie Folsäure auch perikonzeptionell verordnen. Im Vergleich dazu sagten 79% der ÄrztInnen, dass alle Schwangeren Eisenpräparate nehmen sollten, 74% meinten, dass alle Magnesiumpräparate und 60% meinten, dass alle Schwangeren Vitaminpräparate nehmen sollten. Nur 7% der ÄrztInnen wussten, dass 0,4 mg die empfohlene Dosis für die NRD-Prophylaxe ist, während 12% glaubten, dass 5 mg die empfohlene Dosis sei. 51% der ÄrztInnen glaubten, über zu wenig Information bezüglich Folsäure zu verfügen. 67% der ÄrztInnen waren noch nie oder fast nie von Patientinnen über Folsäure befragt worden.

Information über perikonzeptionelle Folsäuresubstitution

Die Befragungen zeigen, dass der Wissensstand sowohl der Frauen als auch der ÄrztInnen in Österreich gering sein dürfte und ein verstärkter Informationsbedarf vorhanden ist. Dass das Wissen um die Bedeutung der Folsäureeinnahme ohne gezielte Informationsmaßnahmen gering ist, wird auch in der Literatur bestätigt [71, 72].

Studien haben gezeigt, dass entsprechende, insbesondere bewusstsensbildende Maßnahmen zu einem Anstieg des Problembewusstseins und zu einer vermehrten zusätzlichen Einnahme von Folsäure führen, aber in keiner Studie waren die Raten nach der Kampagne höher als 50%. Nach einer nationalen Informationskampagne in den Niederlanden 1997/1998 stieg die Zahl der Frauen, die von Folsäure gehört hatten, von 42% auf 77% ein Jahr nach der Kampagne. Die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme stieg von 5% auf 21%, während die Einnahme von Folsäure zu irgendeinem Zeitpunkt in der empfohlenen Zeit von 25% auf 53% stieg [73]. Informationskampagnen können nicht sicherstellen, dass alle Frauen zusätzlich Folsäure perikonzeptionell entsprechend den Empfehlungen nehmen, auch weil Schwangerschaften ungeplant eintreten. Zur Anzahl der Schwangerschaften, die in Österreich geplant sind, besteht große Unsicherheit, eine Befragung von 110 Frauen in Wien ergab, dass 58% der Schwangerschaften geplant waren.

Die Studien aus den Niederlanden zeigen, dass die Informationsbereitstellung den größten Effekt bei gut gebildeten Frauen mit einem holländischen Hintergrund hatte [74-76], Frauen mit einem nicht-holländischen Hintergrund und Frauen mit einem geringen Bildungsgrad wiesen eine deutlich geringere perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure auf. Erfahrungen aus Informationskampagnen in anderen Ländern haben ebenfalls gezeigt, dass es schwierig ist, Frauen mit Migrationshintergrund oder mit einem geringen Bildungsgrad zu erreichen [69].

Eine retrospektive Kohortenstudie [77] untersuchte 2005 die Effektivität von Empfehlungen und Information in Bezug auf Folsäure anhand von Fehlbildungsregister in 13 Ländern ohne obligatorische Folsäure-Anreicherung. Die Inzidenz und Trends von Neuralrohrdefekten, vor und nach den offiziellen Empfehlungen wurde untersucht und keine Verbesserungen im Trend von Neuralrohrdefekten gefunden. Eine weitere Studie [78] untersuchte die Trends hinsichtlich NRD und anderer Fehlbildungen in Ländern, die Empfehlungen oder eine obligatorische Anreicherung implementiert hatten. Die Autoren kommen zu dem Schluss,

Wissensstand sowohl der Frauen als auch der ÄrztInnen in Österreich gering

Problembewußtsein und Einnahmeraten steigen nach Kampagnen auf max 50%

Informationsbereitstellung wirkt hauptsächlich bei gut gebildeten Frauen

dass Empfehlungen als Strategie zur Senkung von Neuralrohrdefekten ineffektiv sind, der Effekt auf andere Fehlbildungen bleibt auch in Ländern mit obligatorischer Anreicherung unklar.

Freiwillig angereicherte Lebensmittel

**kein Meldeverfahren für
freiwillige Anreicherung
in Österreich**

Es existiert eine Vielzahl an folsäureangereicherten Lebensmitteln am österreichischen Markt (siehe Kapitel 3.2). Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitaminen ist europaweit durch die Verordnung (EG) NR. 1925/2006 geregelt. In der VO ist vorgesehen, dass Mitgliedsstaaten zum Zwecke der leichteren Marktüberwachung ein Meldeverfahren vorsehen können. Österreich hat von dieser Möglichkeit nicht Gebrauch gemacht, daher fehlt hierzulande auch ein genereller Überblick über den Anreicherungsmarkt. In Dänemark oder Holland beispielsweise ist ein solches Verfahren eingeführt worden. Dort müssen angereicherte Produkte, die in Verkehr gebracht werden sollen, vorher bei der Behörde „gemeldet“ werden.

**Empfehlungen als
alleinige Strategie zur
Senkung von NRD
ineffektiv**

**Bedarfsdeckung mit
natürlichen Folsäure-
quellen unrealistisch**

Bei den bestehenden Ernährungsgewohnheiten in der österreichischen Allgemeinbevölkerung ist die Bedarfsdeckung mit natürlichen Folsäurequellen als unrealistisch zu bewerten. Werden jedoch folsäureangereicherte Produkte, die am österreichischen Markt erhältlich sind, in den Speiseplan integriert, ist es theoretisch möglich, die DACH-Empfehlungen von 400 µg FA/d zu erreichen. Problematisch ist jedoch, dass viele dieser Produkte aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht zu befürworten sind.

**österreichischer
Ernährungsbericht 2008**

Die Erhebungen im Rahmen des Ernährungsberichts 2008 [26] bestätigen nicht, dass die DACH-Empfehlungen erreicht werden. Im Vergleich zu 2003 hat sich die Situation nicht verbessert, ein weiterer geringfügiger Rückgang der Zufuhrmenge ist zu verzeichnen. Die DACH-Empfehlung für Schwangere beträgt 600 µg Folat-Äquivalent pro Tag, die sich aus 400 µg für Erwachsene und die zusätzlich empfohlene Mehraufnahme von 200 µg ergeben. Die durchschnittliche Zufuhr lag 2003 und auch 2008 deutlich unter der Empfehlung, wobei nährstoffangereicherte Lebensmittel in die Berechnung einfließen. Im Mittel wurde nicht einmal die Hälfte der DACH-Empfehlung von den untersuchten schwangeren Frauen erreicht.

**Einnahme von
Supplementen bei der
Berechnung der
täglichen Folsäure-
zufuhr nicht
berücksichtigt**

Die Einnahme von Supplementen wurde abgefragt, aber bei der Berechnung der täglichen Folsäurezufuhr, angegeben als Folat-Äquivalent, wurde dies nicht gesondert berücksichtigt. Die Versorgung mit Folsäure dürfte damit zum Teil besser sein, als sie durch das 24-h-Verzehrprotokoll dargestellt werden kann. Die mittlere tägliche Folsäurezufuhr wurde auch nach Herkunftsland der Schwangeren stratifiziert, geringere Folatzufuhr haben Frauen aus nicht-österreichischen Herkunftsländern und niedrigem sozioökonomischen Status. Aktuelle Daten zum Folsäurespiegel im Blut liegen nicht vor, anhand dieser Daten wäre eine über die Verzehrsmenge hinausgehende Einschätzung der tatsächlichen Versorgungssituation gegeben.

**Wiener Ernährungs-
bericht 2004**

Im Wiener Ernährungsbericht 2004 [70] waren die Hauptinformationsquellen über eine „schwangerengerechte“ Ernährung für das befragte Kollektiv Sachbücher, Zeitschriften, sowie der betreuende Arzt. Die Frage nach dem Kauf von folsäureangereicherten Lebensmitteln beantworteten 69% der befragten Frauen mit „ja“. Dabei waren für den Großteil allgemein gesundheitliche Aspekte maßgeblich und für mehr als ein Drittel der Befragten war die Schwangerschaft ausschlaggebend. 83% aller befragten

Schwangeren könnten sich vorstellen, gezielt an den Nährstoffbedarf Schwangerer angepasste Lebensmittel zu kaufen. Weniger als 5% der Produkte auf dem österreichischen Markt sind allerdings auf die besonderen Bedürfnisse von schwangeren Frauen abgestimmt [26].

Prävention durch Anreicherung eines Grundnahrungsmittels

Die Thematik wird im Kapitel 7 ausführlich behandelt. Die Intention dieser Maßnahme ist die Anzahl von Neugeborenen mit Neuralrohrdefekt zu senken. Während die Befürworter in den USA mit Blick auf die Geburtsdefekte höhere Mengen von 350 μg bzw. 700 μg forderten, wurde als Kompromiss die Dosis von 140 μg pro 100 g als niedrigste Dosis mit 1.1.1998 gesetzlich vorgeschrieben.

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels, wie beispielsweise in den USA, Kanada und Chile, zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Bevölkerung aller Altersgruppen führt. Die Anreicherung führt zu einer höheren Folatkonzentration im Serum und in den Erythrozyten bei Frauen im gebärfähigen Alter, und der Anteil von Frauen mit niedriger Folatkonzentration wird reduziert. Damit wird eine Verbesserung der Folsäureversorgung auch von Frauen erreicht, die ungeplant schwanger werden. Die Anreicherung ist jedoch keine Garantie dafür, dass alle Frauen eine optimal schützende Konzentration erhalten, in sämtlichen nationalen repräsentativen Studien der USA [65, 79, 80] wird betont, dass die Erhöhung durch die obligatorische Anreicherung nicht groß genug ist, dass Frauen im gebärfähigen Alter auf die empfohlenen perikonzeptionellen Folsäuresupplemente verzichten könnten. Trotz der Folsäure-Anreicherung erreichen nur 10 Prozent der Frauen den empfohlenen Wert von 906 nmol/Liter (400 ng/mL) in den Erythrozyten, der mit einer optimalen Neuralrohrdefekt-Risikoreduktion assoziiert ist [81].

In den Empfehlungen wird daher auch in Ländern mit obligatorischer Mehlanreicherung - außer in Chile - auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Folsäureeinnahme in Form von Folsäuretablettten hingewiesen für Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bei denen eine Schwangerschaft eintreten könnte.

In Ländern mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels zeigt sich eine relative Risikoreduktion der Neuralrohrdefekte von 30% bis 50%. Evidenz, dass Folsäure-Anreicherung zu nachteiligen Konsequenzen in diesen Ländern geführt hätte, ist derzeit nicht bekannt.

Nach Einführung einer obligatorischen Folsäure-Anreicherung ist nicht auszuschließen, dass Personen dem Risiko ausgesetzt sind, zu hohe Folsäuremengen zu sich zu nehmen, vor allem Erwachsene, die Folsäuresupplemente oder Multivitaminpräparate nehmen. Das ist vor allem in den USA der Fall, wo die zusätzliche Folsäureaufnahme deutlich höher ist als die von der FDA [82] erwarteten zusätzlichen 70 bis 130 μg Folsäure pro Tag. Es ist nicht auszuschließen, dass eine bestimmte Anzahl von Personen die obere Grenze von 1mg/d für Erwachsene (Safe Upper Intake Level) für Folsäure überschritten hat. Allerdings dürfte das für die meisten Erwachsenen, die keine Supplemente nehmen, nicht zutreffen.

Senkung der Neuralrohrdefekte

Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels beispielsweise in USA, Kanada und Chile ...

...führt zu Erhöhung des Folatstatus der Allgemeinbevölkerung

vor Schwangerschaft zusätzlicher Bedarf an Folsäuresupplement

durch Folsäure-Anreicherung relative Risikoreduktion von 30-50%

Risiko zu hoher Folsäuremengen nicht ganz auszuschließen

6 Feststellung des Langzeitfolatstatus'

Die Messung des Erythrozyten-Folat ist für den Langzeitfolatstatus ein besserer Marker für den Langzeitfolatstatus als Serumfolat. Folat wird während der Erythrozytenbildung im Knochenmark in Erythrozyten eingelagert [83]. Da Folat zu etwa 95% in den Erythrozyten lokalisiert ist, reflektiert dieser Wert die Folatkonzentration in den Geweben besser als Folat im Serum. Folatwerte im Serum sind im Mittel immer niedriger als Folsäurewerte in Erythrozyten. Durch einen primären Vitamin-B12-Mangel wird die Aufnahme von Folat in die Erythrozyten vermindert, dieser Aspekt spielt überwiegend bei Personen im höheren Alter eine Rolle. Metabolisch gesehen führt eine erhöhte Folataufnahme zuerst zu einer Erhöhung im Serum und in weiterer Folge zu einer Erhöhung des Erythrozytenfolats. Ein Erythrozytenfolat-Wert von 305 nmol/L wird als adäquater Folatstatus für Erwachsene in der Allgemeinbevölkerung angesehen [83].

Erythrozyten-Folat als Marker für den Folatstatus besser als Serumfolat

6.1 Folat im Serum und in den roten Blutkörperchen vor und nach obligatorischer Folsäure-Anreicherung

Ziel einer obligatorischen Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure ist es, den Folatstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu erhöhen, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu reduzieren. Daly et al. analysierten die Folatkonzentration in Erythrozyten in Relation zum Auftreten von Neuralrohrdefekten. Der Folatstatus wurde in der 15. (Median-) Schwangerschaftswoche gemessen. Der Wert von 150 ng/mL war im Vergleich zum Wert von 400 ng/mL (entspricht 906 nmol/L) oder darüber mit einem achtfach erhöhten Risiko für eine Schwangerschaft mit einem Kind mit Neuralrohrdefekt verbunden [84]. Ein Erythrozyten Folatspiegel von 906 nmol/L ist mit einem signifikant niedrigeren Risiko für eine Schwangerschaft mit einem Kind mit Neuralrohrdefekt assoziiert.

Risiko von Neuralrohrdefekten im Bezug auf Folatstatus

Zur Fragestellung der Auswirkung von Folsäure-Anreicherung auf den Folatstatus wurden – entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien - ein systematischer Review mit 15 Studien [35] und eine Kohorten Studie [85] als update inkludiert.

Studien zur Auswirkung von Folsäure-Anreicherung

Der systematische Review inkludiert 15 Studien. Zehn Studien untersuchten eine Population von Frauen im gebärfähigen Alter [79, 80, 86-93]. Vier Studien [94-97] inkludierten Frauen und Männer. Eine Studie setzte den Fokus auf ältere Frauen im nicht gebärfähigen Alter [98]. In der Studie des *Center for Disease Control* (CDC) wurden Daten von Frauen im gebärfähigen Alter (15-44 Jahre alt) aus einer national repräsentativen Population (NHANES) gesammelt und Folat im Serum/Erythrozyten bestimmt. Zwischen den Jahren 1988-1994, vor der Anreicherung in den USA wurde bei diesen Frauen ein durchschnittlicher Wert von 208 nmol/Liter in den Erythrozyten erhoben. In der Periode nach der obligatorischen Anreicherung, zwischen den Jahren 1999 bis 2000, erhöhte sich der durchschnittliche Wert auf 376 nmol/Liter in den Erythrozyten [93].

systematischer Review 2007 mit 15 Studien zur Folat Bestimmung im Serum/Erythrozyten

Zunahme von Folat im Serum

In der amerikanischen Studie von Lawrence et al., in der Frauen und Männern inkludiert waren, ist seit dem Jahr 1997 eine Zunahme von Folat im Serum zu sehen. In Jahr 1996 begann die Anreicherung von Getreide und <http://www.dict.cc/englisch-deutsch/cereals.html> Zerealien, und mit 1. Januar 1998 musste entsprechend der amerikanischen *Food and Drug Administration* die Anreicherung flächendeckend abgeschlossen sein [99]. Im Jahr 1994 betrug der Medianwert von Folat im Serum 12,6 ng/mL, im Jahr 1997 14,9 ng/mL und im Jahr 1998 18,7 ng/mL [94].

Tabelle 6.1-1: Systematic Review concerning blood folate before and after fortification

Author/Year	Benefits and Risks of Fortifying Flour with Folic Acid/ The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2007 [35]
Research question	Does food fortification lower the percentage of women of childbearing age with low concentrations of folate in erythrocytes
Method	
Literature search	
Time period	until 1 Nov 2006
Information Sources	PubMed and related articles
Quality assessment	yes
Synthesis of information	narrative
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	15
Study design	four studies examining folate status before and after fortification, two cross-sectional studies,
Relevant references	Centers for Disease Control 2002 [93], Dietrich 2005 [79], Pfeiffer 2005 [80], Liu 2004 [92], Lawrence 2006 [100], Choumenkovitch 2001 [90], Jacques 1999 [95], Lawrence 1999 [94], Hertrampf 2003 [89], Hirsch 2002 [101], Chen 2004 [88], Kapur 2001 [87], Ray 2000 [97], Ray 2002 [102], Ray 2003 [98]
Results	
Findings	Folic acid fortification will increase the folate levels in serum and in red blood cells in a population. A majority of the women in the included studies did not reach a level of 906 nmol/l in the red blood cell, which is seen as a low risk for developing an NTD.
Main conclusion of review	The increase in folate levels is not enough that women of childbearing age can stop with the recommended periconceptional use of folic acid.
Comments	

Studien zum Folatstatus vor und nach der Anreicherung

In einer prospektiven Kohortenstudie aus Chile lag der Folsäurewert in Serum vor der Anreicherung bei 16,2 nmol/L, danach bei 32,7 nmol/L [96]. In Ray et al. wurde der Folatstatus bei Frauen, die älter als 65 Jahre waren, vor und nach der obligatorischen Anreicherung analysiert, Folat im Serum ist von 14,8 auf 24,2 nmol/L gestiegen [98]. In einer anderen Studie von Ray et al. wurden Frauen und Männer inkludiert und bei beiden Geschlechtern wurde ein Anstieg von Folat im Serum und in den Erythrozyten registriert [97]. In der Studie von Dietrich et al. [79] hat die Folsäure-Anreicherung zu einer signifikanten Steigerung des medianen Erythrozytenfolats um mehr als 50%, auf 541 nmol/L (590 nmol/L +/- 11.6 +/-SEM¹⁷) in der gesamten amerikanischen Bevölkerung geführt [79]. Innerhalb der zwei

¹⁷ Standardfehler des Mittelwerts

Alterskategorien von Frauen, die auch Frauen im gebärfähigen Alter inkludieren (20–39 und 40–59 J) ist das mediane Erythrozytenfolat auf 505 nmol/L (556 +/- 16.1 +/-SEM) respektive 587 nmol/L (629 +/- 21.6 +/-SEM) gestiegen. Mehr als 90% dieser Frauen erreichten nicht den empfohlenen Wert von 906 nmol/L (400 ng/mL), nur 10 Prozent der Frauen erreichten den empfohlenen Wert, der mit einer signifikanten Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten assoziiert ist [81].

Die Kohortenstudie von Modjadji et al. zeigt ebenfalls einen Anstieg in den Erythrozyten bei gebärfähigen Frauen. Vor der obligatorischen Anreicherung war der Wert 227 ng/mL und nachher 429,29 ng/mL [85]. Nach den Daten des *National Health and Nutrition Survey* (NHANES 1999-2000) gibt es ethnische Unterschiede bezüglich der Auswirkung einer Anreicherung auf den Folatstatus. 26% der weißen Frauen, 32% der Frauen mexikanischen Ursprungs und 50% der afroamerikanischen Frauen im gebärfähigen Alter hatten eine Folatkonzentration in den Erythrozyten, die niedriger als 499 nmol/Liter war [80].

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Folsäure-Anreicherung zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung und zu einer höheren Folatkonzentration im Serum und in den Erythrozyten bei Frauen im gebärfähigen Alter führt, der Anteil von Frauen mit niedriger Folatkonzentration wurde damit reduziert. Die Erhöhung kann nicht durch den Effekt einer erhöhten Konsumation von Folsäuresupplementen erklärt werden, weil sich derselbe Effekt auch in der Gesamtbevölkerung zeigt. Die Anreicherung ist jedoch keine Garantie dafür, dass alle Frauen eine optimal schützende Konzentration erhalten, da gewisse Gruppen trotz Anreicherung einen niedrigen Konzentrationswert aufweisen. In sämtlichen nationalen repräsentativen Studien der USA [79, 80, 93] wird betont, dass die Erhöhung durch die obligatorische Anreicherung nicht groß genug ist, dass Frauen im gebärfähigen Alter auf die empfohlenen perikonzeptionellen Folsäuresupplemente verzichten könnten. Trotz der Folsäure-Anreicherung erreichen nur 10% der Frauen den empfohlenen Folatstatus von 906 nmol/Liter (400 ng/mL) in den Erythrozyten. In den Empfehlungen wird daher, auch in Ländern mit obligatorischer Mehlanreicherung, mit Ausnahme von Chile, auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Folsäureeinnahmen in Form von Folsäuretablettten hingewiesen für Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bei denen eine Schwangerschaft eintreten könnte [65, 66, 103-105].

Die Studie von Dietrich [79] untersucht neben dem Erythrozyten-Folatstatus auch die Veränderung der Gesamfolataufnahme infolge der Anreicherung. Allerdings konnte die alleinige Folsäureaufnahme infolge der Anreicherung nicht bestimmt werden, da die Nahrungsmitteltabellen der NHANES-Datenbasis nicht zwischen natürlich vorkommendem Folat und synthetischer Folsäure unterscheiden. Die Aufnahme in Nahrungsfolat-Äquivalenten konnte daher nicht angegeben werden, es entsteht dadurch eine Unterschätzung der Gesamfolataufnahme. Der absolute Anstieg von durchschnittlich 76 µg pro Tag (28% Anstieg) in der Gesamfolataufnahme bei allen Untersuchten läge innerhalb der von der FDA erwarteten Größenordnung von zusätzlich 70 bis 130 µg Folsäure pro Tag [82]. Der Anstieg der Folatspiegel im Blut war allerdings deutlich höher. Diese große Diskrepanz ist mit großer Wahrscheinlichkeit Folge der unterschätzten Nahrungsfolataufnahme infolge selektiv angereicherter Nahrungsmittel mit zum Teil deutlich höheren Folsäuremengen als gesetzlich vorgesehen [106, 107]. Diese Resultate zeigen die Limitationen von Messungen der

Folatkonzentration in den Erythrozyten zeigt ethnische Unterschiede

Reduktion niedriger Folatkonzentrationen durch obligatorische Anreicherung

Diskrepanz zwischen Gesamfolataufnahme und (höherem) Anstieg der Folatspiegel im Blut ...

...zeigen Limitationen der Nahrungsfolat-Aufnahmemessung

Nahrungsfolataufnahme auf. Anhand des Anstiegs des Blutfolatspiegels wurde der Anstieg der Nahrungs-folataufnahme in einer linearen Regressionsanalyse [108] eingeschätzt, zusätzlich 70 $\mu\text{g}/\text{d}$ Folat würden zu ungefähr 4,3 nmol/L Anstieg in der Serumfolatkonzentration führen. Bei einem Korrelationskoeffizient von $r = 0,984$ und dem beobachteten Serumfolatanstieg von 16 nmol/L in der Allgemeinbevölkerung der USA bedeutet dies eine zusätzliche Aufnahme von 260 μg Folsäure aus der Nahrungsanreicherung [79]. Diese Schätzung stimmt mit Daten aus der Literatur [94, 95] überein, dass der Anstieg der Nahrungsfolataufnahme über 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ liegt. Wenn die Anreicherung tatsächlich zu einer zusätzlichen Versorgung der US Bevölkerung mit 260 μg Folsäure pro Tag geführt hat, ergibt sich daraus die Frage, ob nicht eine größere Anzahl von Individuen die zulässige obere Grenze (*Tolerable Upper Intake Level*) für Folsäure überschritten hat.

6.2 Zusammenfassung

obligatorische Anreicherung eines Grundnahrungsmittels kann bei Teilen der Bevölkerung über die zulässige obere Grenze führen

Anhand der Studienlage führt eine obligatorische Anreicherung eines Grundnahrungsmittels zu einer Erhöhung des Folatstatus in der gesamten Bevölkerung, es ist aber nicht auszuschließen, dass die Folataufnahme eines geringen Prozentsatzes der Bevölkerung über die zulässige obere Grenze hinausgeht. Von Relevanz ist dieser Aspekt vor allem bei Personen, die Multivitamin-supplemente nehmen, und bei älteren Personen hinsichtlich einer möglichen Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels.

Es besteht gute Evidenz, dass Folsäure-Anreicherung zu einer höheren Folatkonzentration im Serum und in den Erythrozyten bei Frauen im gebärfähigen Alter führt und der Anteil von Frauen mit niedriger Folatkonzentration damit reduziert wird. Die Anreicherung ist allerdings keine Garantie dafür, dass alle Frauen eine optimal schützende Konzentration erhalten. In den Empfehlungen wird daher, auch in Ländern mit obligatorischer Mehlanreicherung, mit Ausnahme von Chile, auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Folsäureeinnahmen in Form von Folsäuretablettten hingewiesen.

Tabelle 6.2-1: In Reviews included studies examining concentrations of folate in erythrocytes before and after fortification in women of childbearing age

Author/year	Country	Study design	Source/ Selection	Population	Time Period	Type of measure, age group	Folate status in serum (ng/mL) and red blood cells (µg/ml)		Comments
							Before fortification	After fortification	
Centers for Disease Control 2002 [93]	USA	cross-sectional study	National representative selected population (Data from NHANES). Women aged 15-44 year.	Approximately 7200	Prefortification period 1988-1994: 5500 women. Postfortification period 1999-2000: 1700 women	Women, 15-44 year folate in serum Percentile 10th 50th 90th folate in red blood cells Percentile 10th 50th 90th	5,2 10,9 26,5 208,9 362,2 671,9	14,5 29,5 59,1 376,5 597,2 980,1	It is unclear if the women with dietary supplements were excluded.
Dietrich 2005 [79]	USA	cross-sectional study	National representative selected population (Data from NHANES). Woman aged 20-39 year, no supplements last 30 days, but with known food intake.	2616 women	Prefortification period 1988-1994: 2260 women. Postfortification period 1999-2000: 356 women	Women, 20-39 year folate in serum Percentile 10th 50th 90th folate in red blood cells Percentile 10th 50th 90th	4,5 8,8 17,7 193 311 528	13,1 22,3 41,1 341 505 813	
Pfeiffer 2005 [80]	USA	cross-sectional study	National representative selection (Data from NHANES). Approximately 1900 not pregnant women aged 12-49 year. Dietary supplements were not observed.	Approximately 1900 women.	1999-2000	Women, 12-49 year Low folate in serum (<6,8 nmol/L) (%) Low folate in red blood cells (<317 nmol/L) (%)	20 31	0,8 3	
Liu 2004 [92]	Newfoundland (St. Johns), Canada	cross-sectional study	Randomized selection, urban & non-urban population. Woman aged 19-44 year. Not pregnant or with vitamin supplements.	437 women	Prefortification period November 1997 until March 1998: (n=233). Postfortification period November 2000 until March 2001: (n=204).	Women, 19-44 year folate in serum (geometric mean value) folate in red blood cells (geometric mean value)	13,5 625	18,1 818	

Author/year	Country	Study design	Source/ Selection	Population	Time Period	Type of measure, age group	Folate status in serum (ng/mL) and red blood cells (µg/ml)		Comments
							Before fortification	After fortification	
Lawrence 2006 [100]	South California , USA	cross- sectional study	Pregnant women visited 3 antenatal clinics within Kaiser Permanentes medical program. Not fasting, mean age 28 year.	9421 women	1999-2000	Folate in serum (ng/mL) All (median) Percentile 5th 90th Use of vitamin supplement Median Percentile 5th 90th No use of vitamin supplement Median Percentile 5th 90th	n.a.	19,8 10,6 32,8 24,0 14,5 38,7 16,7 9,0 24,2	
Choumenko vitch 2001 [90]	USA	cross- sectional study	Framingham Offspring Cohort.	1498 women	Prefortification period Jan. 1995- Sep.1996. Postfortification period Sep 1997 - Aug. 1998.	Folate in red blood cells (µg/L) (geometric mean value) No use of B-vitamins <160 µg/L (%) >200 µg/L (%) Use of B-vitamins <160 µg/L (%) >200 µg/L (%)	325 5 87 548 2 97	450 2 96 680 0 99	
Jacques 1999 [95]	Framingh am, USA	cross sectional study	Framingham Offspring Study cohort	508 women, 598 men	Prefortification period January 1995 to September 1996: n=756. Postfortification period September 1997 to March 1998: n=350.	No use of B-vitamins Folate in plasma (ng/mL) (geometric mean value) <3 ng/mL (%) Homocystein (fasting) (µmol/L) Homocystein (fasting) >13 µmol/L (%) Use of B-vitamins Folate in plasma (ng/mL) (geometric mean value) <3 ng/mL (%) Homocystein (fasting) (µmol/L) Homocystein (fasting) >13 µmol/L (%)	4,6 22 10,1 19 11,7 11,7 4 7,9 4	10,0 2 9,4 10 18,9 18,9 0 8,5 8	

Feststellung des Langzeitfolatstatus'

Author/year	Country	Study design	Source/ Selection	Population	Time Period	Type of measure, age group	Folate status in serum (ng/mL) and red blood cells (µg/ml)		Comments
							Before fortification	After fortification	
Lawrence 1999 [94]	USA	retrospective cross sectional study	computer-stored data on serum folate concentrations in blood specimens submitted to Kaiser Permanente's Southern California Endocrinology Laboratory for clinical evaluation during 1994 through 1998	A total of 98 351 test were collected whereby 6-10% included folate in serum. 53% women	1994-1998	Folat in serum (median) (µg/L) 1994 1995 1996 1997 1998	12,6 12,7 11,7 14,9	18,7	Mandatory fortification in USA, 1 January 1998
Hertrampf 2003 [89]	Chile	cohort study		751 women of reproductive age	Prefortification period Okt - Dec 1999: n=751. Postfortification period Okt - Dec 2000: n=605, 81% from Pre-Period.	Concentration (mean value) folate in serum (nmol/L) folate in red blood cells (nmol/L) B12 in serum (nmol/L) Low folate in serum (<3,2 nmol/L) (%) Low folate in red blood cells (<181 nmol/L) (%) Low B12 (<148 pmol/L)	9,7 290 266 1,3	37,2 707 268 0,0	
Hirsch 2002 [96]	Santiago, Chile	prospective cohort study	Older population from 3 health services. Low-income earner. People with vitaminsupplements, chronic disease or kognitive impairment were excluded. Measured folate in Serum, homocystein and vitamin B12 before and after fortification.	108 both sex, mean age 74 year, 67 women, 41 men	Prefortification Dec 1999; Postfortification July 2000	folate in serum (nmol/L) HCY (µmol/L) Vitamin B12 (pmol/L) Hyperhomocysteinemia (%)	16,2 12,6 247 31	32,7 11,4 unmodified 17	
Chen 2004 [88]	Costa Rica	cross sectional study	Healthy not pregnant women, aged 15-44 year. Urban population prefortification & postfortification: 288 resp. 204. Non-urban popupulation prefortification & postfortification: 300 resp. 190.	982 women	Prefortification period 1996; Postfortification period 1998	folate in serum (%) Urban population Non-urban population	19 31,4	2,5 11,6	
Kapur 2001 [87]	Toronto, Canada	cross sectional study	Women aged 15-45 year with normal hemoglobin levels.	610 women	Selected test from 1995 (n=226) were compared with 1998 (n=384)	folate in red blood cells (nmol/L)	517 (in year 1995)	901 (in year 1998)	An average increase of 80%.

Author/year	Country	Study design	Source/ Selection	Population	Time Period	Type of measure, age group	Folate status in serum (ng/mL) and red blood cells (µg/ml)		Comments
							Before fortification	After fortification	
Ray 2000 [97]	Ontario, Canada Jan. - Sep. 1999 (postfortification period) Information on supplements were missing.	retrospective cross sectional study	Consecutive fasting-tests (n=711), measuring homocystein in blood plasma, folate in red blood cells and B12 in Serum. Blood sample ordered from family physicians.	711 both sex	Jan. - Sep. 1999 (postfortification period)	Age (mean) tHcy (µmol/L) 5th percentile 95th percentile folate in serum (nmol/L) 5th percentile 95th percentile folate in red blood cells (nmol/L) 5th percentile 95th percentile	n.a.	58 10,1 3,9 20,0 35,9 19,4 45,0 1012 515 1450	Information on supplements is missing.
Ray 2002 [86]	Ontario, Canada	retrospective cross sectional studies	Parturition women aged 18-42 year. Blood sample ordered from family physicians.	38 469 women	Prefortification period Jan 1996 - Dec 1997: n=8408. Postfortification period Jan 1998 - Dec 2000: n=30 061.	Concentration (geometric mean value) Folate in red blood cells (nmol/L) B12 in Serum (pmol/L) Low folate in red blood cells (nmol/L) 5th percentile Low B12 in Serum (pmol/L) 5th percentile	527 276 259 125	741 270 400 130	

Tabelle 6.2-2: Single study examining concentrations of folate in erythrocytes before and after fortification in women of childbearing age

Author/year	Reference	Country	Study design	Source/ Selection	Population	Time Period	Type of measure, age group	folate in serum (ng/ml) and red blood cells (µg/ml)		Comments
								Before fortification	After fortification	
Modjadji et al. 2007 [85]	[85]	South Africa	prospective cohort study	Non-pregnant women of childbearing age, 18-44	80	Prefortification period oct 2002 - oct 2003 Postfortification period oct 2003 - july 2004	Folat in serum	227,01	429,29	Follow-up measurement of bloodsamples was conducted appr. 9 months after the fortification period, july 2004

7 Neuralrohrdefekte vor und nach obligatorischer Anreicherung

7.1 Folsäure und Neuralrohrdefekte

Zur Fragestellung der Auswirkungen von Folsäuranreicherung auf das Auftreten von NRD wurden - nach den Ein- und Ausschlusskriterien - ein systematischer Review [35] und eine Meta-Analyse inkludiert [59]. Der systematische Review inkludierte insgesamt 17 Studien [88, 92, 109-123], die das Auftreten von NRD vor und nach einer obligatorischen Anreicherung analysierte. Die Meta-Analyse inkludierte vier randomisierte Studien [68, 124-126], die die Auswirkung einer perikonzeptionellen Folsäure- und/oder Multivitamin-Einnahme auf die Inzidenz von NRD untersuchte.

**1 systematischer Review
und eine Meta-Analyse**

Tabelle 7.1-1: Systematic Review Folic acid and NTD

Author/Year	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2007 [35]
Research question	Incidence of NTD before and after fortification with folic acid
Method	
Literature search	
Time period	until 1 Nov 2006
Information Sources	PubMed and related articles
Quality assessment	yes
Synthesis of information	narrative
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	17
Study design	observational studies
Relevant references	Mersereau 2004 [127], Williams 2002 [122], Mathews 2002 [121], Honein 2001 [120], Meyer 2002 [119], Forrester 2005 [118], Feldkamp 2002 [117], Simmons 2004 [116], Lopez-Camelo 2005 [115], Chen 2004 [88], Health Canada 2003 [112], Liu 2004 [92], De Wals 2003 [111], Gucciardi 2002 [110], Ray 2002 [113], Persad 2002 [109], Castilla 2003 [114]
Results	
Findings	
Main conclusion of review	An overall assessment indicates that fortification reduces the incidence of NTDs (moderately strong scientific evidence). Due to uncertainty about the extent to which pregnancies that are terminated due to diagnosed NTDs are under-reported in countries from which the results of fortification are available.
Comments	
	The incidence of NTDs in newborns has decreased steadily since the 1970s. The main reason for this improvement is greater ability to detect foetal injury with prenatal ultrasound examinations and to terminate the pregnancy if the parents so decide.
Author/Year	Lumley J 2001 [59]

Author/Year	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2007 [35]
Research question	Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects
Method	
Literature search	
Time period	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register. Date of last search: April 2001.
Information Sources	
Quality assessment	Two reviewers assessed trial quality and extracted data
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	4
Study design	Randomised and quasi-randomised trials
Relevant references	Czeizel 1994 [124], Kirke 1992 [125], MRC 1991 [68], Laurence 1981 [126]
Results	
Findings	Periconceptional folate supplementation reduces the prevalence of neural tube defects substantially: relative risk (RR) 0.28 (95% confidence interval (CI) 0.13, 0.58)
Main conclusion of review	
Comments	

in allen Studien ist die NRD-Rate nach der obligatorischen Anreicherung niedriger als vorher

In allen Studien, die im systematischen Review inkludierten waren, ist das Auftreten von NRD nach der obligatorischen Anreicherung niedriger als zuvor. Die *relative* Abnahme in den Studien liegt zwischen 19% bis 78%, die absolute zwischen 0,7 und 14,1 NRD pro 10.000 Lebendgeburten. Das Auftreten von NRD pro 10.000 Geburten variiert sehr stark in den Studien, von 3,8 bis 43,6 vor der Anreicherung und von 2,9 bis 12,8 nach der Anreicherung. Es gab große Unterschiede in der Inzidenz von NRD vor der obligatorischen Anreicherung zwischen den einzelnen Bundesstaaten in den USA und Kanada. Allerdings finden sich auch nach der Anreicherung deutliche Unterschiede in der Abnahme zwischen verschiedenen Bevölkerungssegmenten und ethnischen Gruppen. In der Studie von Williams et al. wurde bei der spanischstämmigen Bevölkerung eine NRD-Abnahme von 36% registriert, bei der übrigen weißen Bevölkerung 34% und bei der afroamerikanischen Bevölkerung 19%. Das Auftreten von NRD vor der Anreicherung war bei der afroamerikanischen Bevölkerung niedriger als bei der spanischstämmigen. Mögliche Erklärungen dafür könnten genetische Unterschiede und/oder der Mangel an repräsentativen Daten sein [128].

Tabelle 7.1-2: In Review included studies regarding incidence of NTD before and after fortification with folic acid

Author/year	Country	Source	NTD-influenced (affected) pregnancy (per 10,000 births)				Comparable periods		Comments
			Before fortification	After fortification	decrease in absolute numbers per 10.000	Relative decrease (%)	Before	After	
	USA (nationally representative results)	Results from different sources; definitions, identification and registration of NTD may differ, different years and time series are analysed.							Mandatory fortification in USA since 1st January 1998
Mersereau 2004 [127]		Medical birth report	10,6	7,6	3,0	27	1995-1996	1999-2000	
Williams 2002 [122]		information collected from several resources	10,9	7,4	3,5	32	1995-1996	Okt 1998-1999	
Mathews 2002 [121]		Medical birth report	3,8	2,9	0,9	23	1996	2001	
Honein 2001 [120]		Medical birth report	3,8	3,1	0,7	19	Okt 1995- 1996	Okt 1998-1999	
	USA (results from federal states)								
Meyer 2002 [119]	North Carolina	Malformation registry	6,2	4,2	2,0	32	1995-1996	1998-1999	
Forrester 2005 [118]	Hawaii	Malformation registry	10,8	6,9	3,9	36	1993-1996	1999-2002	
Forrester 2005 [118]	Hawaii	Malformation registry	8,8	6,9	1,9	21	1986-1996	1999-2002	
Feldkamp 2002 [117]	Utah	Malformation registry	8,4	7,1	1,3	15	1993-1997	1998-2000	
Simmons 2004 [116]	Arkansas	Malformation registry	10,9	8,2	2,7	25	1993-1995	1999-2000	
	Chile								
Lopez-Camelo 2005 [115]		Malformation registry	17,5	7,9	9,6	55	1990-2000	2001-2002	Mandatory fortification in Chile since 2000
	South America								
Castilla 2003 [114]		Malformation registry					1999	2001	Mandatory fortification in Chile since Jan. 2000. Compared NTD, down syndrome and gomspalt
	Costa Rica								
Chen 2004 [88]		Malformation registry	9,7	6,3	3,4	35	1996-1998	1999-2000	Mandatory fortification of wheat-flour and maize meal in Costa Rica since 1998
	Canada (nationally representative results)								Mandatory fortification in Canada since November 1998

Health Canada 2003 [112]		Medical birth report	7,6	5,4	2,2	29	1996	2000	
	<i>Canada (results from federal states)</i>								
Liu 2004 [92]	Newfoundland	information collected from several resources	43,6	9,6	34,0	78	1991-1997	1998-2001	
De Wals 2003 [111]	Quebec	diagnosis registered in health care system	18,9	12,8	6,1	32	1992-1997	1998-2000	
Gucciardi 2002 [110]	Ontario	diagnosis registered in health care system	16,2	8,6	7,6	47	1995	1999	
Ray 2002 [113]	Ontario	diagnosis registered in health care system	11,3	5,8	5,5	49	1994-1997	1998-May 2000	
Persad 2002 [109]	Nova Scotia	diagnosis registered in health care system	25,8	11,7	14,1	54	1991-1997	1998-2000	

Tabelle 7.1-3: Single studies regarding incidence of NTD before and after fortification with folic acid

Author/year	Country	Source	NTD-influenced (affected) pregnancy (per 10,000 births)				Comparable periods		Comments
			Before fortification	After fortification	decrease in absolute numbers per 10.000	Relative decrease (%)	Before	After	
	<i>South Africa (results from 4 provinces)</i>								Mandatory fortification of staple food since Oct 2003
Sayed 2008 [129]		medical records of 12 public hospitals	14,1	9,8	4,3	30,5	Jan 2003- Jun 2004	Oct 2004 - Jun 2005	
	<i>Canada (results from 7 provinces)</i>								Mandatory fortification of cereal-food products in Canada since November 11, 1998
De Wals 2007 [130]		Medical records/ International classification of disease	15,8	8,6	7,2	46	Jan 1993- Sep 1997	April 2000- Dec 2002	
	<i>Kingdom of Saudi Arabia (results from King Abdul-Aziz University Hospital, Jeddah)</i>								Mandatory fortification of flour since 2001
Safdar 2007 [131]		Medical records	19	7,6	11,4	60	1997-2000	2001-2005	

Der Zusammenhang zwischen der Folateinnahme und dem Auftreten von NRD wurde in den Studien nicht auf der Ebene des Individuums untersucht. Daher ist es nicht möglich, den Zusammenhang zwischen der Menge der Folateinnahme und dem Risiko für NRD zu analysieren. Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die das Auftreten von NRD vor und nach einer obligatorischen Anreicherung untersuchen, weil es aus natürlichen Gründen nicht möglich ist, eine Kontrollgruppe zu führen. Bei obligatorischer Anreicherung von Mehl ist die Gesamt-population gegenüber Folsäure exponiert. Diese Situation macht es schwer erkennbar, in welchem Ausmaß eine Folsäure-Anreicherung das Auftreten von NRD beeinflusst.

Die Daten über das Auftreten von NRD in den Studien stammen aus Patientenakten, nationalen oder regionalen Geburtsregistern. Um Informationen über Schwangerschaftsabbrüche infolge pränatal im Ultraschall diagnostizierter NRD zu bekommen, hat man sich in gewissen Fällen auf Daten der pränatalen Diagnostik gestützt, die Geburtsmitteilungen sind auf Neugeborene und Totgeburten begrenzt (Tod von Säuglingen vor und während der Geburt sowie nach der 28. Schwangerschaftswoche). Die Angaben über Fehlbildungen werden in den betreffenden Ländern nicht immer in der Geburtsmitteilung oder in speziellen Fehlbildungsregistern registriert. Keine Studie gibt detaillierte Angaben zum „underreporting“ der Daten. Geht man davon aus, dass das „underreporting“ von NRD konstant war, beeinflusst dies nicht die relative Größe im Auftreten von NRD vor und nach einer Anreicherung. Falls sich die Datenqualität verbessert hat, was wahrscheinlicher ist, würde dadurch die relative Auswirkung einer Anreicherung unterschätzt werden.

Ein Kritikpunkt in den Studien ist, dass oft ein definierter Zeitpunkt fehlt, ab wann das Mehl angereichert wurde. Sowohl in den USA als auch in Kanada war die Anreicherung von Mehl in einer freiwilligen Übergangsphase. Es ist schwierig, ein exaktes Datum für die unterschiedlichen Phasen festzustellen, die Phase vor Anreicherung, die Phase der freiwilligen Anreicherung und die Phase der Anreicherung. In einigen Studien hat man das Auftreten von NRD in den drei Perioden miteinander verglichen.

In einer amerikanischen Studie war das Auftreten von spina bifida in der Periode der freiwilligen Anreicherung 19% niedriger als in der Periode vor der Anreicherung. Das Auftreten von spina bifida war in der obligatorischen Anreicherungsperiode 25% niedriger, als in der Periode der freiwilligen Anreicherung. Betreffend das Auftreten von Anenzephalie war das Muster anders. Fast die gesamte Reduktion war bereits in der Zeit vor der obligatorischen Anreicherung zu verzeichnen [122].

In einer Studie aus Arkansas fand sich im Vergleich zwischen der Periode vor der Anreicherung und der mittleren Periode eine geringe, statistisch nicht signifikante Abnahme von spina bifida von 4%. Eine statistisch signifikante Abnahme von 43% wurde zwischen der mittleren Periode und der Periode nach der Anreicherung beobachtet (95% CI 0,38–0,86). Betreffend das Auftreten von Anenzephalie fand man eine statistisch nicht signifikante Zunahme von 9% zwischen der Periode vor der Anreicherung und der Periode der freiwilligen Anreicherung. Zwischen der Periode der freiwilligen Anreicherung und der Periode der obligatorischen Anreicherung konnte eine statistisch nicht signifikante Abnahme von 12 Prozent festgestellt werden [116].

randomisiert-kontrollierte Studien zu NRD vor und nach einer obligatorischen Anreicherung nicht möglich

Daten über NRD stammen aus Patientenakten und Geburtsregistern

oft fehlt der definierte Zeitpunkt des Anreicherungsbeginns

verschiedene Muster der Reduktion von spina bifida und Anenzephalie

Arkansas : Effekt erst zwischen freiwilliger und obligatorischer Anreicherung

Der Vergleich im Auftreten von NRD, vor oder nach Anreicherung, könnte zum Teil Ausdruck für die Stärke des Trends und nicht nur für die Anreicherung sein, da in vielen Ländern in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang von NRD zu beobachten ist.

7.2 Perikonzeptionelle Folsäureeinnahme und Auftreten von NRD

Meta-Analyse mit 4 relevanten randomisierten Studien:
deutliche Risikoreduktion durch perikonzeptionelle Folsäureeinnahme

In der Meta-Analyse [59] wurden vier für die Fragestellung relevante randomisierte Studien inkludiert [68, 124-126]. Ziel der Meta-Analyse war die Auswirkung einer perikonzeptionellen Folsäure- und/oder Multivitamineinnahme auf die Inzidenz von NRD zu analysieren. Insgesamt wurden in die Studien 6.425 Frauen inkludiert. Das Ergebnis zeigt, dass eine perikonzeptionelle Folsäureeinnahme das Risiko des Auftretens von NRD deutlich reduziert, relatives Risiko 0.28 (95% CI 0.13, 0.58). Die Wirksamkeit auf die Prävention eines weiteren NRD wurde in zwei Studien analysiert [68, 125]. Eine Einnahme von Multivitaminen allein führt zu keinem protektiven Effekt hinsichtlich des Auftretens von NRD und hat keine zusätzliche Wirkung in Kombination mit einem Folsäure-supplement. Perikonzeptionelle Folsäureeinnahme reduziert die Prävalenz von Neuralrohrdefekten substantiell, die Größe der Reduktion ist ähnlich für erstmalig auftretende und wiederkehrende Neuralrohr-defekte.

Tabelle 7.2-1: Systematic Review/Meta Analysis Folic acid supplementation and NTD

Author/Year	Lumley J 2001 [59]
Research question	Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects
Method	
Literature search	
Time period	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register. Date of last search: April 2001.
Information Sources	
Quality assessment	yes
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	4
Study design	Randomised and quasi-randomised trials
Relevant references	Czeizel 1994 [124], Kirke 1992 [125], MRC 1991, Laurence 1981 [126]
Results	
Findings	Periconceptual folate supplementation reduces the prevalence of neural tube defects substantially: relative risk (RR) 0.28 (95% confidence interval (CI) 0.13, 0.58)
Main conclusion of review	
Comments	

7.3 Zusammenfassung

In allen Studien ist das Auftreten von NRD nach obligatorischer Anreicherung niedriger als vor der Anreicherung. Der Einsatz pränataler Diagnostik und selektiver Schwangerschaftsabbrüche könnte insofern einen Einfluss gehabt haben, als Schwangerschaftsabbrüche infolge Frühentdeckung von NRD nicht ausreichend in den Studien registriert wurden. In vielen Ländern ohne oder mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung ist über einen längeren Zeitraum ein Rückgang von NRD zu beobachten. Ein wesentlicher Faktor für die NRD-Abnahme ist die Frühentdeckung durch pränatale Diagnostik. Eine weitere Erklärung für die Abnahme von NRD könnte die vermehrte Einnahme von Folsäuresupplementen in Kanada und in den USA sein [112]. Insofern ist es schwierig, die Wirksamkeit der obligatorischen Anreicherung auf den Rückgang von NRD zu bestimmen. Der Evidenzwert der Studien in Hinblick auf die Stärke des Effektes der obligatorischen Mehl-anreicherung ist damit limitiert. Ein Kritikpunkt der Studien ist, dass oft ein definierter Zeitpunkt fehlt, ab wann das gesamte Mehl angereichert wurde. In mehreren Ländern war die Anreicherung von Mehl in einer freiwilligen Übergangsphase. Diese Situation macht es schwierig, ein exaktes Datum für die unterschiedlichen Phasen feststellen zu können.

Es steht außer Zweifel, dass eine perikonzeptionelle Folsäureeinnahme das Risiko des Auftretens von NRD reduziert. In allen Studien aus Ländern mit obligatorischer Anreicherung ist es zu einem Rückgang der Neuralrohrdefekte gekommen.

Rückgang von NRD in Ländern ohne und mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung...

...Aussagekraft von Studien limitiert

8 Folat und das Auftreten von Zwillingschwangerschaften

In Österreich wie in den meisten Ländern in Europa ist in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg an Zwillingschwangerschaften zu verzeichnen. Im Jahr 2006 lag in Österreich die Anzahl der lebendgeborenen Mehrlingsgeburten bei 1.298, wovon 1.267 Zwillingsgeburten waren, bei 76.897 Geburten [52]. 1941 gab es 1.786 Zwillingsgeburten, allerdings bei 144.045 Geburten. Der Zwillingsanteil beträgt rund ein Viertel aller frühgeborenen Kinder, circa 1,5% aller Schwangerschaften sind Zwillingschwangerschaften [132]. Es besteht die Hypothese, dass Folsäureeinnahme mit einer Erhöhung von Zwillingschwangerschaften einhergehen könnte.

In den Studien bezüglich Folsäureeinnahme und Zwillingen müssen wichtige Confounder wie künstliche Befruchtung, Alter der Mutter, Zahl der Geburten und ovulationsstimulierende Medikamente berücksichtigt werden. Zwillingschwangerschaften sind bei künstlicher Befruchtung deutlich häufiger als bei einer natürlichen Konzeption. Das Risiko für Zwillingschwangerschaften steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr besonders hoch. Weiters ist das Risiko der Zwillingschwangerschaft bei der ersten Schwangerschaft größer als bei eventuell folgenden Schwangerschaften. Ein Drittel bis ein Viertel des Anstiegs an Zwillingschwangerschaften wird dem steigenden mütterlichen Alter zugeschrieben, der Rest ovulationsstimulierenden Medikamenten und der assistierten Reproduktionstechnologie.

Eine darüber hinaus steigende Tendenz von Zwillingschwangerschaften hätte insofern eine Public Health Implikation, da Zwillingschwangerschaften mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität bei Kindern und Müttern einhergeht [133, 134] und [135] Risiko für Fehlgeburten und Fehlbildungen assoziiert. Diese betreffen vor allem Gehirn und Herz [135] sowie Gastrointestinaltrakt und Lippen-Kiefer-Bereich [136].

Zur Beantwortung der Fragestellung zu den Auswirkungen von Folat auf Zwillingschwangerschaften wurden - nach den Ein- und Ausschlusskriterien - zwei systematische Reviews [35] und eine Meta-Analyse [137] inkludiert. Der schwedische systematische Review inkludierte insgesamt 13 Studien, welche die Auswirkung von Folsäureeinnahme auf Zwillingschwangerschaften analysierte. Der systematische Review von Muggli et al. inkludierte insgesamt 12 Studien. Sechs Studien untersuchten die Auswirkung der perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung und sechs Studien die Auswirkung der obligatorischen Folsäure-Anreicherung hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften. In Lumley et al. wurden die drei randomisierten Studien, die auch in der Übersichtsarbeit von SBU [124, 125, 138] inkludiert sind, meta-analytisch zusammengefasst.

Anstieg an Zwillingschwangerschaften in den meisten europäischen Ländern

mögliche Confounder: künstliche Befruchtung, Alter der Mutter, Zahl der Geburten und ovulationsstimulierende Medikamente

erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Fehlbildungen bei Zwillingschwangerschaften

2 systematische Reviews und 1 Meta-Analyse zu Folsäure und Zwillingschwangerschaften

Tabelle 8.1-1: Systematic Reviews Folic acid and twins

Author/Year	Muggli 2007 [137]
Research question	association between periconceptional folic acid (FA) supplementation or fortification of foods with FA and the risk of twinning
Method	
Literature search	
Time period	1 July 1994 to 7 July 2006
Information Sources	Cochrane Library Database, MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, PubMed National Library of Medicine, and CINAHL
Quality assessment	Each study was critically evaluated by two independent reviewers for subject inclusion criteria, measured outcomes, study validity and conclusions, and opportunity for bias, weakness and strength.
Synthesis of information	narrative
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	Six observational studies where supplementation with folic acid (FA) was the exposure, six retrospective cohort studies where FA fortification was the exposure
Study design	One prospective and five retrospective cohort studies that assessed the rate of twinning in populations exposed to FA through supplementation, six retrospective registry-based cohort studies examining twinning rates after fortification of foods with FA
Relevant references	Ballas 2006 [139], Vollset 2005 [140], Czeizel 2004 [141], Kallen 2004 [142], Li 2003 [143], Ericson 2001 [144], Nazer 2006 [145], Signore 2005 [146], Lawrence 2004 [147], Kucik 2004 [148], Waller 2003 [149], Shaw 2003 [150]
Results	
Findings	The best risk estimate for preconceptional supplementation and dizygotic twinning: odds ratio of 1.26 (95% CI, 0.91–1.73); for overall twinning: adjOR of 1.02 (95% CI, 0.85–1.24) Data from four FA fortification studies (US) that allowed for calculation of an annual percentage increase showed a maximal annual increase in twinning rates of 4,6%.
Main conclusion of review	There is possible evidence, rather than probable or convincing evidence, for a relationship between periconceptional FA intake and increased twinning. The results of the two observational studies that account for infertility treatment adequately and refer to a supplement containing 0.4 mg of FA do not provide any conclusive evidence for a relationship between FA and increased rates of either overall or dizygotic twinning
Comments	
	Better designed, long-term follow-up studies are needed in places where fortification with FA has been introduced; focusing on dose–response, by monitoring of FA blood levels, and obtaining accurate data on infertility treatments.
Author/Year	Benefits and Risks of Fortifying Flour with Folic Acid/ The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2007 [35]
Research question	Association between intake of folic acid and the risk of twin birth
Method	
Literature search	
Time period	until 1 Nov 2006
Information Sources	PubMed and related articles
Quality assessment	yes
Synthesis of information	narrative

Author/Year	Muggli 2007 [137]
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	13
Study design	Four observational studies where supplementation with folic acid (FA) was the exposure, four observational studies, three randomised control studies, one prospectiv cohort study, one case-controll study
Relevant references	Signore 2005 [146], Lawrence 2004 [147], Kucik 2004 [148], Shaw 2003 [151], Li 2003 [143], Czeizel 1994 [124], Kirke 1992 [125], Mathews 1999 [138], 1998, Czeizel 2004 [141], Vollset 2005 [140], Parazzini 2001 [152], Kallen 2004 [142] (dealt with Ericson 2001 as one study)
Results	
Findings	
Main conclusion of review	Results based on the analysis of data from randomised controlled trials suggest a possible increase, results of a large prospective cohort study, which administered the same dose as two of the controlled trials and controlled well for potential sources of error, do not support the hypothesis that dietary supplements with folic acid would increase the risk of twin birth. The results of five observational studies, four of which were based on self-reported intake of tablets containing folic acid and one of which concerned dietary intake of folate, are conflicting.
Comments	
Author/Year	Lumley 2001 [59]
Research question	to identify whether increased consumption of multivitamins or folate before pregnancy and in the first two months of pregnancy (periconceptionally) changes fertility or fetal survival
Method	
Literature search	
Time period	Date of last search: April 2001
Information Sources	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register, MEDLINE, the Cochrane Controlled Trials Register and ZETOC, an electronic current awareness service (38 relevant journals)
Quality assessment	Two reviewers assessed trial quality and extracted data
Synthesis of information	Meta Analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	3
Study design	Randomised and quasi-randomised trials comparing periconceptional supplementation by multivitamins with placebo, folate with placebo, or multivitamins with folate
Relevant references	Czeizel 1994 [141], Kirke 1992 [125], Mathews 1999 [138], (MRC 1991 [68])
Results	
Findings	Multiple gestation Relative Risk 1.40 (95% CI 0.93, 2.11)
Main conclusion of review	Folate may increase the chance of multiple pregnancies
Comments	

8.1 Obligatorische Anreicherung und Zwillingschwangerschaften

In den Studien bezüglich Folsäure-Anreicherung wird die Zwillingsäufigkeit vor und nach der Anreicherung analysiert. In eine Studie aus Chile

wurde eine statistisch, nicht signifikante Zunahme an Zwillingsgeburten erfasst [153]. Die Studie hat methodologische Mängel, das Ergebnis ist daher nur mit Vorsicht zu interpretieren.

Signore 2005:
nach der obligatorischen
Anreicherung signifi-
kante Zunahme von
Zwillingschwanger-
schaften

Eine amerikanische Studie [146] untersuchte das Auftreten von Zwillingschwangerschaften bei allen 16-19 jährigen Erstgebärenden von 1990 bis 2000, in diesem Alter ist eine künstliche Befruchtung fast ausgeschlossen. Insgesamt wurden 25.065 Zwillingschwangerschaften und 3.362.245 Nicht-Mehrlingsschwangerschaften inkludiert. Die national repräsentativen Daten zeigten in den Jahren vor der Anreicherung von Jänner 1990 bis Dezember 1996 eine statistisch nicht signifikante Zunahme an Zwillingschwangerschaften ($p = 0,13$), nach der obligatorischen Anreicherung bis zum Jahr 2000 begann eine statistisch signifikante Zunahme, mit einem kontinuierlichen Anstieg jährlich von 2,4% (zusätzlich zwei Zwillingspaare auf 10.000 Schwangerschaften/pro Jahr). Falls die obligatorische Anreicherung eine zusätzliche Wirkung auf Zwillingschwangerschaften hat, war ein Anstieg an Zwillingen nach der Anreicherung zu erwarten. Einige Monate nach der obligatorischen Anreicherung, Ende 1998, erreichte die Folatkonzentration im Serum und in den Erythrozyten ein Plateau, demnach hätte auch keine weitere Zunahme an Zwillingschwangerschaften stattfinden dürfen. Allerdings war eine weitere Zunahme an Zwillingen, auch nachdem die Anreicherung ihre volle Wirkung erreicht hatte, zu sehen. Die Zunahme an Zwillingschwangerschaften wird daher nicht nur mit der Wirkung der Anreicherung erklärt.

Waller 2003
Lawrence 2004
nicht signifikanter
Anstieg von Zwillings-
schwangerschaften

Eine andere Studie zeigt möglicherweise einen Hinweis auf eine Zunahme an Zwillingsgeburten [147, 149]. In der amerikanischen Studie von Waller et al. wurde vor der obligatorischen Anreicherung eine jährliche Zunahme von 2,4% registriert, und nach der Anreicherung war die jährliche Zunahme 4,6%. Es konnte eine geringe Zunahme an eineiigen Zwillingen (7%), jedoch keine Veränderung bei zweieiigen Zwillingen festgestellt werden. Daten bezüglich der künstlichen Befruchtung waren nicht vorhanden, die Untersuchungsperiode nach der Anreicherung betrug nur 3 Monate [149]. In der amerikanischen Studie von Lawrence et al. wurde auch eine geringe Zunahme an Zwillingsgeburten registriert, wenn jedoch Frauen mit ovulationsstimulierenden Medikamenten exkludiert wurden, war kein Unterschiede zu sehen. In beiden Perioden war die Rate an Zwillingsgeburten 12,7 pro 1000 [147].

Shaw 2003
Kucik 2004
kein Anstieg von
Zwillingschwanger-
schaften

Die Ergebnisse von zwei weiteren Studien stützen nicht die Hypothese, dass das Risiko für Zwillingschwangerschaften bei einer Mehl-anreicherung mit Folsäure zunimmt [148, 150]. In einer Studie aus Kalifornien, USA, fand man keine Zunahme an Zwillingsgeburten nach der obligatorischen Anreicherung. Das relative Risiko war 1.00 (95% CI, 0.95– 1.04) [150]. Bei einer weiteren amerikanischen Studie aus Atlanta wurde jährlich eine zweiprozentige Zunahme an Zwillingsgeburten bei Frauen, die älter als 30 Jahren waren, registriert. Jedoch war keine Zunahme bei Frauen festzustellen, die jünger als 20 Jahre alt waren.

8.2 Perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung und Zwillingschwangerschaften

Die Folsäuredosis ist in den Studien, welche die perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung und Zwillingschwangerschaften analysieren, sehr unterschiedlich in der Folsäuredosis, 0,4 mg/Tag bis zu 9 mg/Tag. Studien aus Schweden und Norwegen zeigen, dass Folsäureeinnahme mit einem erhöhten Risiko für Zwillingschwangerschaften verbunden ist [140, 142].

Die schwedischen Daten wurden in zwei Studien analysiert [142, 144]. In Kallen et al. wurde nach Adjustierung von Alter, Zahl der Geburten und Rauchen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von dizygoten Zwillingschwangerschaften registriert, OR 1,71 (95% CI 1,21–2,42)[142]. Diese Studie hat Mängel im Studiendesign, die Ergebnisse sind daher nur mit Vorsicht zu interpretieren, eine Missklassifikation hinsichtlich künstlicher Befruchtung ist nicht auszuschließen [137].

Eine norwegische Studie zeigt nach Kontrolle von Alter und Zahl der Geburten ein initial erhöhtes Risiko für Zwillingschwangerschaften (OR 1,59; 95% CI 1,41–1,78). Wenn Frauen nach einer Behandlung gegen Kinderlosigkeit ausgeschlossen und ein „underreporting“ der Folsäureeinnahme berücksichtigt wird, erhält man kein erhöhtes Risiko für Zwillingschwangerschaften OR 1,02 (95% CI 0,85–1,24) [140].

In einer Studie aus den USA wurde in einer afroamerikanischen Population eine Zunahme an Zwillingsgeburten registriert. In 112 Schwangerschaften wurden sechs dizygoten Zwillingspaare zwischen 1981 bis 2002 registriert. Das Risiko für Zwillingschwangerschaften lag bei 5,4%, im Vergleich zu 0,34%–1,1%, der den Normwert für eine afroamerikanische Bevölkerung darstellt [139]. Die Frauen waren gegenüber einer sehr hohen Folsäuredosis exponiert, 1 mg Folsäuretablettchen, zusätzlich 0,4 mg Folsäure durch ein Multivitaminpräparat und ab Anfang 1998 hatten diese Frauen eine weitere Exposition durch die obligatorische Anreicherung. Ein Kritikpunkt ist, dass Angaben zur Rate der künstlichen Befruchtungen fehlen [137].

Das meta-analytische Ergebnis aus drei randomisierten kontrollierten Studien [124, 125, 138] zeigt eine relative große aber statistisch nicht signifikante Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften, relatives Risiko 1.40 (95% CI 0.93 - 2.11) [35, 59]. 6.241 Frauen waren in den Studien inkludiert. In zwei der Studien betrug die Tagesdosis 0,8 mg resp. 0,4mg [124, 125] und in der dritten Studie 4 mg pro Tag [138]. Die eingenommene Dosis der Folsäureeinnahme und das relative Risiko von Zwillingschwangerschaften wurden in den Studien nicht analysiert.

Eine Studie aus Ungarn [141] untersuchte die Wirkung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Relation zu Zwillingschwangerschaften. Folsäureeinnahme vor der Konzeption war nicht mit einem signifikant vermehrten Auftreten von Zwillingen verbunden, adjustierte OR 1.60 (95% CI, 0.95–2.69). Folsäureeinnahme nach der Konzeption war mit einer geringen Zunahme an Zwillingschwangerschaften verbunden, adjustierte OR 1.38 (95% CI, 1.04–1.82). In der Studie waren 38.151 Frauen inkludiert, wobei 395 Zwillingschwangerschaften registriert wurden (1.04%). Die geschätzte tägliche Folsäureeinnahme war 3,6 oder 9 mg, eine sehr hohe Einnahme im Vergleich zu den anderen Studien. Als kritisch

**unterschiedliche
Folsäuredosis in den
Studien zu Zwillings-
schwangerschaften**

**Kallen 2004
Ericson 2001**

Vollset 2005

Ballas 2006

Muggli 2007

Czeizel 1994

Kirke 1992

Mathews 1999

Czeizel 2004

anzusehen sind folgende Faktoren: die Fälle von künstlicher Befruchtung sind nicht ausreichend dargestellt, es sind keine Daten bezüglich Zygotität vorhanden, eine geringe Anzahl von Zwillingschwangerschaften wurde registriert, und wenige Frauen nahmen vor der Konzeption Folsäuresupplemente ein [137].

Li 2003
große prospektive
Studie aus China

Ein starker Beweis gegen die Hypothese, dass Folsäure (0,4 mg/Tag) das Risiko für Zwillingschwangerschaften erhöht, ist eine große prospektive Studie aus China mit 242.015 Frauen. Die Kontrolle über die Folsäureeinnahme war in dieser Studie gut, die Rate der Mehrlingsgeburten der Frauen mit einer Folsäuresupplementierung im Vergleich zu denen ohne Supplementierung war 0,91 (95% CI 0,82–1,00), 59 Mehrlingsgeburten pro 10.000 respektive 65 Mehrlingsgeburten pro 10.000 [143]. Die chinesische Population hat einen deutlich höheren Anteil an monozygoten Zwillingen als eine europäische Population, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Folsäureeinnahme durch Tabletten führte jedoch nicht zu einer Erhöhung von monozygoten oder dizygoten Zwillingschwangerschaften. Ein Confounding durch künstliche Befruchtungen ist nahezu ausgeschlossen, da in China assistierte Reproduktionstechnologie im Gegensatz zu westlichen Ländern sehr selten ist. Im Vergleich zur natürlichen Konzeption stellt die assistierte Reproduktionstechnologie ein höheres Risiko für dizygoten Zwillingschwangerschaften dar [35, 137]. Es ist denkbar, dass die Ergebnisse der chinesischen Kohortenstudie durch Selektion beeinflusst wurden, da die Frauen die Entscheidung für eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung selbst getroffen haben.

SBU 20087
Muggli 2007

Parazzini 2001

Eine Fall-Kontroll-Studie zeigte mittels Kost-Interview, dass die Folataufnahme bei Frauen mit dizygoten Zwillingen niedriger war ($p < 0,05$) als bei den Frauen mit monozygoten Zwillingen oder der Kontrollgruppe. Statistisch war das Ergebnis zwar signifikant, aber wenig bedeutsam in absoluten Zahlen, 183 Mikrogramm/Tag bei Frauen mit dizygoten Zwillingen, 192 Mikrogramm/Tag bei Frauen mit monozygoten Zwillingen und 191 Mikrogramm/Tag in der Kontrollgruppe [152]. Die Methode mittels Kostfragebogen oder Interview hat für die Berechnung der totalen Folsäureeinnahme große Unschärfen, die Resultate unterstützen jedenfalls nicht die Hypothese, dass die Folsäureaufnahme mittels Nahrung eine Rolle in Bezug auf Zwillingschwangerschaften spielt.

Tabelle 8.2-1: In Reviews included RCTs examining rates of twinning after periconceptional folic acid supplementation

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptual use of folic acid	Number of twins with/without folic acid and/or vitamin pills containing folic acid		RR (95% CI)	Comments
						Folic acid n/N	No Folic acid n/N		
Czeizel 1994 [124]	Hungary	RCT, 2 parallel groups.	Women participating in the HOFPP who volunteered to take part, were not currently pregnant, and who conceived within 12 months of ceasing contraception, 1 February 1984-30 April 1992	5502 women with confirmed pregnancy	Preconceptual supplement of multivitamins containing folic acid (MF) (800 µg) was compared with supplements of trace elements (P).	(MF) 46/2421	(P) 32/2346	1.39 [0.89, 2.18]	In the first 2 years of HOFPP women also had to be <35 years, and not to have had a prior pregnancy except a prior induced abortion.
Kirke 1992 [125]	Republic of Ireland.	RCT, 3 parallel groups.	defined from case registers of participating hospitals	263 Women with previously NTD birth, who were not pregnant, but planning.	Multivitamin (M), folic acid (F) or multivitamin + folic acid (MF). The folic acid dose was 360 µg/day.	/M+MF) 3/186	(M) 1/95	1.53 [0.16, 14.53]	
Mathews 1999 (MRC 1991) [138]	multi-national study coordinated from the United Kingdom.	RCT, double-blind trial	Women who had a previous pregnancy affected by a neural tube defect were recruited from 33 centres	1817 women	(a) Folic acid (F) (4000 µg), (b) Folic acid (4000 µg) + vitamins (MF), (c) only vitamin (M), (d) placebo (P).	(F+MF) 7/593	(M) 5/600	1.42 [0.45, 4.44]	
						Total (95% CI)			
						56/3200	38/3041	1.40 [0.93, 2.11]	

Tabelle 8.2-2: In Reviews included cohort/case control studies examining rates of twinning after periconceptional folic acid supplementation

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptional use of folic acid	Results	Number of twins with/without folic acid and/or vitamin pills containing folic acid		Comments
							Folic acid n/N	No Folic acid n/N	
Signore 2005 [146]	USA	Retrospective registry-based cohort study	US birth and fetal death records. National Vital Statistics System/National Center for Health Statistics (1990–2000).	3 362245 Nulliparous women aged 16-19 year (assisted fertilization is minimized)	Compared twin births before and after mandatory fortification. Date for exposure: 1 December 1996. The hypothesis was that the trends in the two periods (before & after) should be equal.	twin rates were constant between Jan. 1990 and Nov. 1996. Between Dec. 1996 and Dec. 2000, a small but statistically significant continuously increasing trend in twinning rates (2,4% per year).	7.2 per 1,000 pregnancies	8.2 per 1,000 pregnancies	Women aged 15–19 years are unlikely to be receiving fertility treatment (ART). Study results may not be applicable to all maternal ages. The authors propose that the increase is not related to the fortification.
Lawrence 2004 [147]	USA	Retrospective registry-based cohort study	Kaiser Foundation Health Plan. All women with live birth in the period from Jan. 1994 - Dec. 2000	215820 women	Mandatory enrichment in January 1998. It was assumed that all births after 1 October, 1998 were exposed to folic acid fortification.	When women with ovulation-inducing drugs were excluded, no differences in multiple births across the periods were found (12,7 per 1000).	1784/149 492	103/75 036	Adjusted for ovulation-inducing medications.
Kucik 2004 [148]	USA, Atlanta	Retrospective registry-based cohort study	State Georgias vitalstatistic. All women with live birth in the period from 1990-2001	495666 women	The period from 1990 to 1996 was defined as the pre-fortification and the period from 1999 to 2001 as the fortified.	Result based on women <20 years, assisted fertilization is minimized in this agegroup. In the prefortification period 267 twin births of total 32 600 births. In the postfortification period 103 twin births of total 14 884 births.	267/32600	103/14884	Data of zygosity or ART are missing, limited validity of results.

Folat und das Auftreten von Zwillingschwangerschaften

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptional use of folic acid	Results	Folic acid n/N	No Folic acid n/N	Comments
Shaw 2003 [150]	USA, California	Retrospective registry-based cohort study	A selection from Californian counties. All live births and fetal deaths (20 weeks gestation) in the period between Jan. 1990 - Dec. 1999	2601175 women	The period between Jan 1990 -Sep 1998 was defined as the pre-fortification and the period between Okt 1998-Dec. 1999 as postfortification.	Result based on women <20 years. In the prefortification period, 1553 Twin births of total 247 350 births. In the postfortification period 187 of total 31 167 births.	1553/247 350	187/31 167	Short observation period after fortification (3 months).
Li 2003 [143]	China	prospectiv cohort study	Sourced from the FA community intervention program between October 1993 and September 1995, who delivered before 31 December 1996. Risk of NTD between women with folic acid supplements and women without folic acid were analysed.	240519 women	Intake of folic acid was registered prospective before birth. 52,5% of the women took periconceptional folic acid (400 µg/day)	Without folic acid there were 748 twin births of total 114 997 births (0,65%). With folic acid there were 748 twin births of total 127 018 (0,59%).	748/114 997	748/127 018	Reliable data on FA exposure. Confounding due to ART is very unlikely. Study results may not be applicable due to low rates of twinning, especially DZ in that Asian population.
Czeizel 2004 [141]	Hungary	Observational study	Populationbased register, 1980-1996 (questionnaire). Women with no birth to a child with congenital abnormalities between 1980 and 1996. 395 twin pregnancies (1.04%).	38 151 women	Folic acid supplements: one pill contained 3000 µg (prescription needed). Multivitamin pills contained 100-1000 µg folic acid.	Use of clomiphene was not increased in mothers of twins. Adjusted likelihood of a twin birth with preconceptional use of FA was not significantly increased (adj OR, 1.60; 95% CI, 0.95-2.69) and with postconceptional use, there was a weak association (adjOR, 1.38; 95% CI,1.04-1.82).	Not reported	Not reported	Very high doses of FA. Data on zygosity are missing. Only a limited number of women did use supplements before conception. Selection bias cannot ruled out.

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptional use of folic acid	Results	Folic acid n/N	No Folic acid n/N	Comments
Mathews 1999 [138]	Great Britain	Observational study	A hospital in southern England. Randomly selected pregnant nulliparous caucasian women (May 1994 - Feb. 1996).	963 women	Average intake before conception was 400 µg/day	Women without folic acid supplement, 10 twins birth of total 660 births (1,65%). Women with folic acid supplement 5 twin births of total 303 births (1,52%).	10/660	5/303	90% of the women were interviewed in the 14-17 week of pregnancy. Detailed Information of foodtypes, trademarks, doses of supplement were collected 3 months before and under pregnancy.
Kallen 2004 [142]	Sweden	Observational study	Medical birthregister 1995-2001	15629 women	0.4 mg FA tablets available; recommended dose, 0.4 mg/day Ascertainment: Birth certificate. From data in tables, we estimate 1.2% FA use in early pregnancy.	Excluding risk factors for twins birth (age, parity and underreporting of FA and IVF use), adj OR for DZ twinning (unlike sex), 1.71 (95% CI, 1.21-2.42) in 2001-2002	Not reported	Not reported	Chance for misclassification of ART.
Ericson 2001 [144]	Sweden	Observational study	Medical birthregister 1995-1999	2569 women (including 72 twinpairs) who reported use of FA out of a total of 442 906 deliveries between 1995 and 1999.	0.4 mg FA tablets available; recommended dose, 0.4 mg daily. Ascertainment: Birth certificate. Preconceptional FA use: 0.6%.	odds ratio for FA and twins, 1.45 (95% CI, 1.06-1.98). Significant RR data also presented for an effect on DZ twinning, but unable to determine how these were derived	Not reported	Not reported	potential for misclassification of ART.

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptional use of folic acid	Results	Folic acid n/N	No Folic acid n/N	Comments
Vollset, 2005 [140]	Norway	Observational study	Medical Birth Registry of Norway, 1998-2001. Pregnancies after in vitro fertilization (IVF) were reported separately. Birth from December 1998 through the end of 2001.	176042 women	The forms were filled in after birth whereby use of multivitamin supplement and folic acid before and during pregnancy was collected. Estimates of underreporting, 45% with folic acid intake were missing in the register. No detailed information of folic acid intake was reported.	Excluding risk factors for twins birth (age, parity and underreporting of FA and IVF use), the OR of overall twin births was 1,02 (95% KI 0,85-1,24). Monozygotic twin births OR 0,70 (95% KI 0,35-1,40) and dizygotic twin births OR 1,26 (95% KI 0,91-1,73).	Not reported	Not reported	accounted for ART
Parazzini, 2001 [152]	Italy	case-control study	Women with previously twin pregnancy and/or use of assisted reproductive technology were excluded (standard questionnaire).	683 women (185 case and 498 controls).	The exposure referred to the volume of 35 food items pro week, before conception (according to interview).	No big differences between case and controls were found in the intake (volume) of the 35 food items. However the folic acid intake in dizygotic pregnancies was smaller than in monozygotic pregnancies in the control group.	Not reported	Not reported	
Ballas 2006 [139]	USA	Observational study	112 pregnant African American women with sickle cell anaemia, 1981-2002. Terminations and miscarriages included.	112 women	1 mg of FA daily to assist with erythropoiesis, plus "perinatal" multivitamins containing 0.4 mg FA. Mandatory flour fortification in force for some of the study period.	6 twin pregnancies (5,4%), all DZ. Authors offer a published population background rate of 0,34%-1,1% for Black and Caucasian pregnant women in the US as comparison. Beta-globin haplotypes showed that women with twin pregnancies did not come from a particular ethnic group.	Not reported	Not reported	Very basic study on a small number of pregnancies. High doses of FA. No information on ART. Effect of perinatal multivitamins not described. No statistical analysis offered.

Author/year	Country	Study design	Source/Time frame	Population	Dose, ascertainment and preconceptional use of folic acid	Results	Folic acid n/N	No Folic acid n/N	Comments
Nazer 2006 [145]	Chile	Retrospective registry-based cohort study	Maternity database of the University of Chile Hospital. All live and still births recorded in the Singletons: 63 700. Twin pairs or triplets: 619 (0.98%).	63 700 women	Unexposed: 1983–1997 (49 115 singletons, 451 twin pairs) and 1998–2000 (7360 singletons, 73 twin pairs). Exposed: 2001–2004 (7225 singletons, 95 twin pairs).	Twinning was not presented as pairs, but calculation of TR was possible based on raw numbers (data on triplets were only available for the post FF period): TR was 9.2/1000 for 1983–1997, 9.9/1000 for 1998–2000 and 13.1/1000 for 2001–2004 (after FF). Relative risk ratio for twinning in the 3 years after FF compared with the 3 years before FF was 1.32 (95% CI, 0.98–1.79; P = 0.07).	451/49 115	95/7225	Useful data on before and after FF. Analysis based on number of twins per births rather than the number of twin pairs per pregnancies. This resulted in the overinterpretation of results. Increase in TR after FF was only significant if the large number of births in the 15 years between 1983 and 1997 were included in the comparison (as authors had done).
Waller 2003 [149]	USA, Texas	Retrospective registry-based cohort study	Women with live birth resulting from a conception in the defined time period. Singletons: 990 520. Twin pairs: 12 687 (1.26%).	990520 women	No pre–post analysis — trend data only: 1 January 1996 to 31 December 1998 (optional fortification period included).	After adjustment for season, age, ethnicity, parity, education, the annual increase in TR was 2.4% for 1996–1997 and 4.6% for 1997–1998. Zygosity modelled — some increase in MZ (7%), but not DZ twins. No ART data.	Not reported	Not reported	Useful trend data on TR, but study period not long enough. Conceptions for deliveries before October 1998 occurred before FF; only 3 months of post FF data.

8.3 Zusammenfassung

Vier [146-148, 150] von sechs Studien unterstützen die Hypothese nicht, dass eine obligatorische Folsäure-Anreicherung mit einer Erhöhung von Zwillingsschwangerschaften verbunden ist. Zwei Studien unterstützen möglicherweise die Hypothese, eine aus Chile [153] und eine aus Texas [149], USA. Die Studie aus Chile hat methodologische Mängel und die Studie aus Texas untersuchte nur drei Monate der obligatorischen Anreicherung, von Oktober 1998 bis Dezember 1998. Daten bezüglich künstlicher Befruchtung wurden nicht präsentiert [137]. Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien zeigen jedoch, dass eine erhöhte Folsäureeinnahme das Risiko für Zwillinge anhebt [59]. Das Ergebnis einer großen prospektiven Kohortenstudie [143] mit der gleichen Folsäuredosis wie in den zwei randomisierten kontrollierten Studien [124, 125] stützt nicht die Hypothese, dass eine Folsäuresupplementierung das Risiko für Zwillingsschwangerschaften erhöht. In den perikonzeptionellen Folsäurestudien ist die Folsäuredosis höher als bei einer Folsäure-Anreicherung. Ergebnisse von vier Observationsstudien [138, 140-142, 152] bezüglich einer perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung, die auf Befragungen zur Einnahme von Folsäuretablettten basiert, wider-sprechen sich [35].

In den Observationsstudien bezüglich der obligatorischen Anreicherung oder perikonzeptionellen Folsäureeinnahme ist es wichtig, Confounder wie künstliche Befruchtung, Alter, Zahl der Geburten, ovulations-stimulierende Medikamente zu beachten, weil diese das Risiko für Zwillingsschwangerschaften erhöhen können [35, 137]. Wie erfolgreich diese Faktoren in den Studien neutralisiert werden konnten, ist schwer zu beurteilen. In Studien aus Amerika und Europa besteht das Risiko zu einer Fehlklassifizierung, da einige der Zwillingsschwangerschaften infolge künstlicher Befruchtung als Folge der Folsäurewirkung angesehen werden könnten [35].

Mehrere Studien sammeln ihre Daten mittels Befragung zur Folsäure-einnahme, das zu einer nicht ausreichenden Kontrolle über die Dosis sowie die Einnahme vor und nach der Konzeption führt. Dies macht es schwierig, zu einer möglichen Schlussfolgerung über die Wirkung von Folsäure auf Zwillingsschwangerschaften zu kommen. Zuverlässigere Information im Bezug auf Folsäureeinnahme gibt nur die prospektive Kohortenstudie aus China [143] und die randomisiert kontrollierten Studien. Für die übrigen Observationsstudien im Bezug auf Folsäure-einnahme durch Tabletten ist es schwierig, den Einfluss von anderen Faktoren auszuschließen.

Da es keine Ergebnisse von großen randomisierten kontrollierten Studie gibt und auch keine geplant oder im Laufen ist, wird die Datenlage auch in absehbarer Zukunft nicht verbessert werden können. Obwohl ökologische Studien normalerweise keinen großen Evidenzwert besitzen, könnten diese Studien die Wirkung von folsäureangereicherten Lebensmitteln in Relation zum Auftreten von Zwillingsschwangerschaften nachweisen [35].

Es besteht ein plausibler biologischer Zusammenhang zwischen Folsäure und der Entwicklung des Fetus [137]. Doch es könnte sein, dass andere Mikronährstoffe gleich wichtig oder wichtiger sind als es die Folsäure ist. Die potentiellen Mechanismen von Vitaminen und ihrer Auswirkung auf Mehrlingsschwangerschaften ist nicht gut erforscht [154]. Es besteht die

wenig Evidenz für die Erhöhung von Zwillingsschwangerschaften bei obligatorischer Folsäure-Anreicherung

zahlreiche Confounder zu beachten

Bias-Möglichkeit bei der Datenerhebung

Potential von ökologischen Studien zum Auftreten von Zwillingsschwangerschaften

plausibler Zusammenhang zwischen Folsäure und Entwicklung des Fetus

Vermutung, dass Vitamine eher die Rate an Zwillingen beeinflussen können als das Überleben von Zwillingen zu verbessern [155]. Eine Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität wäre nicht wünschenswert.

**keine Plausibilität für
Risikoerhöhung von
Zwillings-
schwangerschaften
durch Folsäure**

Es gibt keine herkömmlichen Erklärungsmodelle, warum Folsäure das Risiko für Zwillingschwangerschaften erhöhen sollte. Falls es dennoch der Fall sein sollte, kann dies durch einen Stimulans der Eierstöcke erklärt werden. Dies könnte zu einem mehrfachen Eisprung und zur Zunahme an dizygoten Zwillingschwangerschaften führen. Eine andere mögliche Erklärung wäre, dass eine erhöhte Folsäurekonzentration die Teilung eines Eies stimulieren kann, das würde zu einer Zunahme an monozygoten Zwillingschwangerschaften führen. Eine postkonzeptionelle Wirkung von Folsäure würde auf der Zunahme der Folsäurekonzentration beruhen, die zu einer Reduktion von Fehlgeburten führen könnte [35], da eine niedrige Folsäurekonzentration das Risiko für Fehlgeburten erhöht [156]. Eine Folsäuresupplementierung könnte möglicherweise bedeuten, dass mehr monozygote und dizygoten Zwillingschwangerschaften registriert werden [35].

**widersprüchliche Daten
zu Folsäure und Zwillings-
schwangerschaften**

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass sich die wissenschaftlichen Daten bezüglich der Folsäureeinnahme und dem damit verbundenen Risiko für Zwillingschwangerschaften widersprechen. Es liegt aber keine stichhaltige Evidenz vor, dass Folsäure-Anreicherung mit einer erhöhten Rate an Zwillingschwangerschaften einhergeht, die auf normalem Weg gezeugt wurden.

9 Folsäure und andere fötale Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte

In den letzten Jahren wird immer wieder spekuliert, dass Folsäure nicht nur eine präventive Wirkung auf Neuralrohrdefekte hat, sondern auch auf andere angeborene fötale Fehlbildungen wie Gesichtsspalten, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und kardiale Fehlbildungen.

Spekulationen zur präventiven Folsäurewirkung

Die Einschlusskriterien bezüglich fötaler Fehlbildungen wurden wie folgt festgelegt: Kann eine perikonzeptionelle Folsäure-Supplementation oder Folsäure-Anreicherung die Inzidenz von - anderen als Neuralrohrdefekten - fötalen Fehlbildungen senken.

Einschlusskriterien für fötale Fehlbildungen

9.1 Gesichtsspalten

Es gibt in der Literatur in individuellen Studien keine eindeutigen Beweise, dass Folsäure-Supplementation während der Schwangerschaft protektiv bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder bei isolierten Gaumen-spalten wirkt. Gesichtsspalten sind angeborene Fehlentwicklung des Gesichtes aufgrund einer ungenügenden Verschmelzung der Gesichtswülste während der Embryonalentwicklung. Gesichtsspalten und Neuralrohrdefekte sind embryologisch gesehen verwandt. Die Spalten, die ein- oder beidseitig auftreten können, befinden sich am häufigsten im Bereich des Oberkiefers seitlich der Schneidezähne. Die wichtigsten Gesichtsspalten werden als Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zusammen-gefasst und betreffen die Lippen, die Kiefer und den weichen Gaumen, wobei jede dieser Formen einzeln, aber auch in Kombination vorkommt. Die kombinierte Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ist als einseitige Form die häufigste aller Spaltformen. Bei der Gaumenspalte ist der Defekt auf den weichen Gaumen beschränkt. Ergebnisse von Tier- und Humanstudien legen einen Zusammenhang zwischen Folsäure und den Gesichtsspalten nahe.

angeborene Fehlentwicklung des Gesichtes aufgrund einer ungenügenden Verschmelzung der Gesichtswülste

Für die Fragestellung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten entsprachen zwei Meta-Analysen den Inklusionskriterien. Eine Meta-Analyse [157] inkludierte vier prospektive und elf Fall-Kontroll-Studien mit den Endpunkten „isolierte Gaumenspalten“ oder „Lippen-Kiefer-Gaumenspalten“. Eine Meta-Analyse [158] aus 2007 hat fünf prospektive Studien und 12 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Keine der individuellen prospektiven Studien zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Folsäure und isolierten Gaumenspalten, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder allen Spaltenbildungen.

2 Meta-Analysen zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: individuelle Studien zeigen keine eindeutige Risikoreduktion durch Folsäure

Tabelle 9.1-1: Systematic Reviews Folic acid and anomalies other than NTD

Author/Year	Badovinac 2007 [158]
Research question	Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts
Method	
Literature search	
Time period	Not reported
Information Sources	MEDLINE,additional pertinent studies and the bibliographies of all retrieved articles were reviewed
Quality assessment	two investigators extracted data from each study. After data extraction was complete, the investigators met to resolve any discrepancies
Synthesis of information	Meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	17
Study design	Five prospective, 12 case-control studies
Relevant references	Briggs 1976 [159]; Conway 1958 [160]; Czeizel 1996 [161]; Czeizel 2004 [162]; Tolarova 1995 [163]; Czeizel 1996 [161]; Fraser 1964 [164]; Hayes 1996 [165]; Hill 1988 [166]; Itikala 2001 [167]; Kallen 2002 [168]; Loffredo 2001 [169]; Mitchell 2003 [170]; Saxen 1975 [171]; Shaw 1995 [172]; van Rooij 2003 [173]; Werler 1999 [174]
Results	
Findings	Results of Meta analysis on Prospective Studies: Fixed effects estimate (95% CI) 0.55 (0.32, 0.95) Random effects estimate (95% CI) 0.60 (0.35, 1.04); Results of Meta analysis on Case-Control Studies: Fixed effects estimate (95% CI) 0.78 (0.71, 0.85) Random effects estimate (95% CI) 0.77 (0.65, 0.90)
Main conclusion of review	results support the hypothesis of a protective effect of folic acid-containing supplement intake during pregnancy on the risk for oral clefts, although this conclusion is tempered by the potential for bias and uncontrolled confounding.
Comments	
	Briggs 1976 [159] classified as cohort study, concerns about combining RCT and cohort studies
Author/Year	Goh YI 2006 [157]
Research question	rates of congenital anomalies in babies born to women who were taking multivitamin supplements were compared with rates in the offspring of controls who were not
Method	
Literature search	
Time period	1966 - July 2005
Information Sources	Medline, Embase, Toxline, Healthstar, Cochrane Database
Quality assessment	not explicitly reported, data extracted by two reviewers
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	15
Study design	four prospective; eleven case-control studies
Relevant references	Briggs 1976 [159]; Czeizel 1999 [175]; Czeizel 2001 [176]; Hayes 1996 [165]; Itikala 2001 [167]; Lammer 2004-1 [177]; Lammer 2004-2 [177]; Lammer 2004-3 [177]; Shaw 2003; van Rooij 2003 [173]; Werler 1999 [174]; Czeizel 1996 [161]; Czeizel 2004 [162]; Conway 1958 [160]; Tolarova 1995 [163];
Results	
Findings	For cleft palate, case control studies showed OR 0.76 (0.62, 0.93), and cohort and randomized controlled studies showed OR 0.42 (0.06, 2.84); for oral cleft with or without cleft palate, case control studies showed OR 0.63 (0.54, 0.73), and cohort and randomized controlled studies showed OR 0.58 (0.28, 1.19).

Main conclusion of review	Maternal consumption of folic acid-containing prenatal multivitamins is associated with decreased risk for several congenital anomalies, not only neural tube defects. These data have major public health implications, because until now fortification of only folic acid has been encouraged. This approach should be reconsidered.
Comments	
	Briggs 1976 [159] classified as case-control study, concerns about combining RCT and cohort studies

Die gepoolten Daten der Fall-Kontroll-Studien in der Meta-Analyse von Goh [157] zeigen eine statistisch signifikante Risikoreduktion für isolierte Gaumenspalten durch Folsäure-Supplementation (OR 0.76, 95% CI, 0.62, 0.93), die prospektiven Studien zeigten keine signifikante Risikoreduktion (OR 0.42, 95% CI, 0.06, 2.84). Die kombinierten Daten der Fall-Kontroll-Studien für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zeigen eine statistisch signifikante Risikoreduktion (OR 0.63, 95% CI, 0.54, 0.73), die Kohortenstudien und die randomisiert kontrollierte Studie zeigen keine signifikante Risikoreduktion (OR 0.58, 95% CI, 0.28, 1.19) [157].

Die kombinierten Daten der fünf prospektiven Studien der Meta-Analyse [158] aus 2007 zeigen eine statistisch signifikante Risikoreduktion für alle Gesichtsspalten (RR 0,55 CI 0,32-0,95). Die gepoolten Daten der vier prospektiven Studien zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zeigen ebenfalls eine statistisch signifikante Risikoreduktion (RR 0,51 CI 0,26-0,98), die kombinierten Daten der drei prospektiven Studien für isolierte Gaumenspalten zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis (RR 1,19 CI 0,43-3,28). Die 12 Fall-Kontroll-Studien zeigen eine Risikoreduktion für alle Gesichtsspalten, für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und für isolierte Gaumenspalten.

Badovinac 2007: die kombinierten Daten der Studien zeigen eine Risikoreduktion für Gesichtsspalten...

Die gepoolten Daten von 2 prospektiven Studien zu isolierten Gaumenspalten in der Meta-Analyse von Goh [157] zeigen ebenso wie die kombinierten Daten der drei prospektiven Studien in der Meta-Analyse von Badovinac kein statistisch signifikantes Ergebnis, obwohl die Studie von Briggs et al. [159] von Goh nicht in die Analyse der prospektiven Studien eingeschlossen wurde. Diese Studie zeigt für isolierte Gaumenspalten einen nicht signifikanten Risikoanstieg (OR 1.74, 95% CI, 0.45, 6.70) und wird von Badovinac et al. [158] zu den prospektiven Kohortenstudien und von Goh et al. [157] zu den Fall-Kontroll-Studien gezählt.

Eine Erklärung für den fehlenden Effekt in den prospektiven Studien zu isolierten Gaumenspalten könnte sein, dass nur 3 solcher Studien vorlagen und dass die statistische Teststärke zu gering war, um eine Assoziation zu detektieren. Die positiven Effekte der prospektiven Studien für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in der Meta-Analyse von Badovinac könnten Folge von Zufall, Verzerrungen und Störfaktoren sein. Auffallend ist, dass das 95% Konfidenzintervall der Effektschätzung konsistent an den Nulleffekt reicht, sodass Zufall eine plausible Erklärung für die Ergebnisse sein könnte.

... nur 3 prospektive Studien zu isolierten Gaumenspalten

In den individuellen Studien findet sich bei der Folsäuredosis eine große Bandbreite von 0,1 mg/d [170] bis zu 6 mg/d [161]. In nahezu allen Studien handelt es sich um Multivitamine, die Folsäure enthalten, und daher ist nicht klar, ob Folsäure für die Effekte verantwortlich ist.

Tabelle 9.1-2: Case control studies included in reviews concerning Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts

Author/year	Country	Study design	Folate supplementation vs No Folate Supplementation		OR	Comments
Badovinac 2007 [158]: combined analysis CP+CLP			folate suppl. n/N (CP+CLP)	no suppl. n/N (CP+CLP)		congenital anomalies cleft lip with or without cleft palate (CLP) and cleft palate alone (CP)
Czeizel 1996 [161]	Hungary	Case-control	165/1375	213/1375	0.74 (0.60, 0.93)	CLP + CP
Fraser 1964 [164]	Canada	Case-control	170/234	76/102	0.91 (0.53, 1.54)	CLP + CP
Hayes 1996 [165]	US and Canada	Case-control	203/1002	100/468	0.93 (0.71, 1.22)	CLP + CP
Hill 1988 [166]	Great Britain	Case-control	202/396	474/956	1.06 (0.84, 1.34)	CLP + CP
Itikala 2001 [167]	United States	Case-control	57/840	135/1314	0.64 (0.46, 0.88)	CLP + CP
Kallen 2002 [168]	Sweden	Case-control	8/5118	1134/559444	0.77 (0.38, 1.55)	CLP + CP
Loffredo 2001 [169]	Brazil	Case-control	274/601	176/299	0.59 (0.44, 0.78)	CLP + CP
Mitchell 2003 [170]	Denmark	Case-control	141/440	67/165	0.69 (0.48, 1.00)	CLP + CP
Saxen 1975 [171]	Finland	Case-control	256/489	208/431	1.18 (0.91, 1.53)	CLP + CP
Shaw 1995 [172]	United States	Case-control	274/781	215/436	0.56 (0.44, 0.71)	CLP + CP
van Rooij 2003 [173]	Netherlands	Case-control	54/135	114/216	0.60 (0.39, 0.92)	CLP
Werler 1999 [174]	US and Canada	Case-control	114/511	46/170	0.77 (0.52, 1.15)	CLP + CP
			Results of Meta analysis on Case-Control Studies			
			Fixed effects estimate (95% CI)	Random effects estimate (95% CI)		
			0.78 (0.71, 0.85)	0.77 (0.65, 0.90)		
			Multivitamin supplementation vs No Multivitamin Supplementation and			
Goh 2006 [157]: seperated analysis CL / CLP			risk of cleft palate OR	risk of cleft lip with or without palate OR		
Briggs 1976 [159]*	not reported	Case-control*	1.74 (0.45, 6.70)	0.33 (0.09,1.15)		
Czeizel 1999 [175]	Hungary	Case-control	0.35 (0.04, 3.40)	1.59 (0.45, 5.64)		
Czeizel 2001 [176]	not reported	Case-control	0.19 (0.01, 4.03)	1.29 (0.29, 5.77)		
Hayes 1996 [165]	US and Canada	Case-control	0.90 (0.65, 1.23)	0.87 (0.57, 1.31)		

Folsäure und andere fötale Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte

Author/year	Country	Study design	Folate supplementation vs No Folate Supplementation		OR	Comments
Itikala 2001 [167]	United States	Case-control	0.89 (0.44, 1.76)	0.68 (0.43, 1.06)		
Lammer 2004-1 [177]	California	Case-control	0.79 (0.44, 1.41)	0.66 (0.40, 1.08)		
Lammer 2004-2 [177]	California	Case-control	0.95 (0.19, 4.68)	0.59 (0.21, 1.66)		
Lammer 2004-3 [177]	California	Case-control	0.81 (0.38, 1.69)	0.54 (0.32, 0.89)		
Shaw 2003 [151]	California	Case-control	0.47 (0.30, 0.75)	0.57 (0.41, 0.78)		
Werler 1999 [174]	US and Canada	Case-control	0.62 (0.27, 1.43)	0.59 (0.31, 1.14)		
van Rooij 2003 [173]	Netherlands	Case-control	n.a.	0.56 (0.40, 0.78)		
			Results of Meta analysis on Case-Control Studies			
			0.76 (0.62, 0.93)	0.63 (0.54, 0.73)		
			p=0.007	p<0.00001		
* Briggs 1976 different classification in the two Meta analysis: Goh 06: case-control study; Badovinac 07: cohort study						

Tabelle 9.1-3: In Reviews included prospective studies (RCT, cohort studies) concerning Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts

Author/year	Country	Study design	Folate supplementation vs No Folate Supplementation		RR	Comments
Badovinac 2007 [158]: combined analysis CP+CLP			folate suppl. n/N (CP+CLP) **	no suppl. n/N (CP+CLP)		congenital anomalies cleft lip with or without cleft palate (CLP) and cleft palate alone (CP)
Briggs 1976 [159]**	United States	cohort*	7/228	20/417	0.64 (0.27, 1.49)	CLP + CP
Conway 1958 [160]	United States	cohort	0/59	4/78	0.15 (0.01, 2.67)	All
Czeizel 1996 [161]	Hungary	RCT	4/2471	5/2391	0.77 (0.21, 2.88)	CLP + CP
Czeizel 2004 [162]	Hungary	cohort	4/3056	3/3056	1.33 (0.30, 5.95)	CLP + CP
Tolarova 1995 [163]	Czechoslovakia	cohort	3/214	77/1901	0.35 (0.11, 1.09)	CLP
			Results of Meta analysis on Prospective Studies			
			Fixed effects estimate (95% CI)	Random effects estimate (95% CI)		
			0.55 (0.32, 0.95)	0.60 (0.35, 1.04)		
			Folate supplementation vs No Folate Supplementation			
Goh 2006 [157]: seperated analysis CL / CLP			RR 95% CI for CP	RR 95% CI for CLP		congenital anomalies cleft lip with or without cleft palate (CLP) and cleft palate alone (CP)
Conway 1958 [160]	United States	cohort	n.a.	0.39 (0.02, 8.27)		
Czeizel 1996 [161]	Hungary	RCT	0.19 (0.01, 4.03)	1.29 (0.29, 5.77)		
Czeizel 2004 [162]	Hungary	cohort	1.00 (0.06, 15.99)	1.50 (0.25, 8.99)		
Tolarova 1995 [163]	Czechoslovakia	cohort	n.a.	0.34 (0.11, 1.08)		
			Results of Meta analysis on Prospective Studies			
			total (95% CI)	total (95% CI)		
			0.42 (0.06, 2.84)	0.58 (0.28, 1.19)		
			p=0.37	p=0.14		
* by Briggs 1976, classified as case-controll study by Goh 06, as cohort study by Badovinac 07						
**in Badovinac 07 incorrectly reported						

9.2 Andere Fehlbildungen

Zwei Meta-Analysen haben ebenfalls andere angeborene Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und des Herz-Kreislauf-Systems, eingeschlossen [154, 157].

In die Meta-Analyse von Rumbold et al. [154] wurden siebzehn randomisiert kontrollierte Studien mit der Fragestellung der Vitaminsupplementation zur Vermeidung von Fehlgeburten eingeschlossen. Drei davon haben den Effekt einer Folsäure-Supplementation auf andere angeborene Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte untersucht. Es konnten keine Unterschiede zwischen Frauen, die Folsäure mit oder ohne Multi-vitaminpräparaten genommen hatten, gegenüber den Kontrollen in Bezug auf angeborene Fehlbildungen gefunden werden [154].

Die Meta-Analyse von Goh schloss zwei prospektive Studien und sechs Fall-Kontroll-Studien in die Analyse des Effekts von Multi-vitaminpräparaten mit Folsäure auf Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und des Herz-Kreislauf-Systems ein. Der Einsatz von Multi-vitaminpräparaten konnte das Risiko für Defekte am Herz-Kreislaufsystem signifikant senken, sowohl in den Fall-Kontrollstudien (OR 0.78, 95%CI 0.67-0.92, p=0,002) als auch in den Kohorten- und randomisiert kontrollierten Interventionsstudien (OR 0.61, 95%CI 0.40-0.92, p=0,02). Bei den Fehlbildungen der ableitenden Harnwege zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion in den Fall-Kontroll-Studien (OR 0.48 95%CI 0.30-0.76), allerdings keine Risikoreduktion (OR 0.68 95%CI 0.35-1.31) in den Kohorten- und Interventionsstudien [157].

Fehlbildungen von Harnwegen und Herz-Kreislauf-System

Rumbold 2005, Meta-Analyse mit 3 RCTs zu angeborenen Fehlbildungen

Goh 2006: Effekte auf Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und des Herz-Kreislauf-Systems

Tabelle 9.2-1: Systematic reviews folic acid and anomalies other than NTD

Author/Year	Goh YI 2006 [157]
Research question	rates of congenital anomalies in babies born to women who were taking multivitamin supplements were compared with rates in the offspring of controls who were not
Method	
Literature search	
Time period	1966 - July 2005
Information Sources	Medline, Embase, Toxline, Healthstar, Cochrane Database
Quality assessment	not explicitly reported, data extracted by two reviewers
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	8
Study design	two prospective; six case-control studies
Relevant references	Li 1995 [178]; Werler 1999 [174]; Czeizel 1996 [161]; Czeizel 2004 [162]; Botto 2000 [179]; Correa 2003 [180]; Scanlon 1998 [181]; Shaw 1995 [172];

Results	
Findings	Use of multivitamin supplements provided protection against cardiovascular defects (OR 0.78, 95%CI 0.67-0.92 in case control studies; OR 0.61, 95%CI 0.40-0.92 in cohort and randomized controlled studies). For urinary tract anomalies, case control studies showed OR 0.48 (95%CI 0.30-0.76), and cohort and randomized controlled studies showed OR 0.68 (95%CI 0.35-1.31).
Main conclusion of review	Maternal consumption of folic acid-containing prenatal multivitamins is associated with decreased risk for several congenital anomalies, not only neural tube defects
Comments	
	concerns about combining cohort studies and RCT
Author/Year	Rumbold 2005 [154]
Research question	risk of congenital malformations between women given folic acid, alone or with multivitamins or iron, compared with controls
Method	
Literature search	
Time period	MEDLINE (1966 to May 2003), Current Contents (1998 to May 2003) and EMBASE (1980 to May 2003)
Information Sources	CENTRAL (The Cochrane Library Issue 2, 2003), Medline, handsearch
Quality assessment	yes
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	3
Study design	prospective trials
Relevant references	Czeizel 1994 [124]; MRC 1991 [68]; Kirke 1992 [125]
Results	
Findings	
Main conclusion of review	No differences were seen in the risk of congenital malformations between women given folic acid, alone or with multivitamins or iron, compared with controls.
Comments	

Tabelle 9.2-2: In Review included prospective studies (RCT, cohort studies) concerning congenital malformations

Author/year	Country	Study design	Intervention	Control	Congenital malformations Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin		RR	Comments
					Folic acid n/N	Control n/N		
Czeizel 1994 [124]	Hungary	RCT	Multivitamin (19 vitamins and minerals) with 0,8 mg folic acid	Multivitamin (4 vitamins and minerals)	7/2471	6/2391	1.13 [0.38, 3.35]	
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	Multivitamin (9 vitamins and minerals) with folic acid	Placebo containing 2 minerals	12/461	5/454	2.36 [0.84, 6.65]	
					Subtotal (95% CI)			
					19/2932	11/2845	1.69 [0.81, 3.53]	
					Congenital malformations Folic acid without multivitamin versus no folic acid/multivitamin			
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	not described in "characteristics of included studies"		7/449	5/454	1.42 [0.45, 4.43]	
					Congenital malformations Folic acid with/without multivitamin versus no folic acid/multivitamin			
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	not described in "characteristics of included studies"		19/910	5/454	1.90 [0.71, 5.04]	
					Congenital malformations Folic acid + multivitamin versus multivitamin			
					Folic acid n/N	Control n/N		
Kirke 1992 [125]	Republic of Ireland	RCT	folic acid alone (0,3 mg); multivitamin (10 vitamins and minerals) with folic acid (0,3 mg folic acid)	multivitamin (10 vitamins and minerals) without folic acid	2/93	5/95	0.41 [0.08, 2.05]	
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	Multivitamin (9 vitamins and minerals) with folic acid	Placebo containing 2 minerals	12/461	8/453	1.47 [0.61, 3.57]	
					Subtotal (95% CI)			
					14/554	13/548	1.07 [0.51, 2.26]	
					Congenital malformations Folic acid without multivitamin versus multivitamin			

Author/year	Country	Study design	Intervention	Control	Congenital malformations Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin		RR	Comments
					Folic acid n/N	Control n/N		
Kirke 1992 [125]	Republic of Ireland	RCT	folic acid alone (0,3 mg); multivitamin (10 vitamins and minerals) with folic acid (0,3 mg folic acid)	multivitamin (10 vitamins and minerals) without folic acid	1/93	5/95	0.20 [0.02, 1.72]	
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	Multivitamin (9 vitamins and minerals) with folic acid	Placebo containing 2 minerals	7/449	8/453	0.88 [0.32, 2.41]	
					Subtotal (95% CI)			
					8/542	13/548	0.62 [0.26, 1.49]	
Kirke 1992 [125]	Republic of Ireland	RCT	folic acid alone (0,3 mg); multivitamin (10 vitamins and minerals) with folic acid (0,3 mg folic acid)	multivitamin (10 vitamins and minerals) without folic acid	3/186	5/95	0.31 [0.07, 1.26]	
MRC 1991 [68]	multi-national study coordinated from the United Kingdom	RCT	Multivitamin (9 vitamins and minerals) with folic acid	Placebo containing 2 minerals	19/910	8/453	1.18 [0.52, 2.68]	
					Subtotal (95% CI)			
					22/1096	13/548	0.85 [0.43, 1.67]	
					Cardiovascular defects Folic acid fortified multivitamins versus control			
Czeizel 1996 [161]	Hungary	RCT	multivitamin containing 0.8 mg of folic acid, at least one month before conception and at least until the date of the second missed menstrual period	trace element supplement	not reported	not reported	0.58 [0.21, 1.60]	
Czeizel 2004 [162]	Hungary	RCT	periconceptual multivitamin supplementation containing folic acid (0.8 mg)	without supplementation	not reported	not reported	0.62 [0.39, 0.97]	
					Subtotal (95% CI)			
							0.61 [0.40, 0.92]	
					Urinary tract anomalies Folic acid fortified multivitamins versus control			

Author/year	Country	Study design	Intervention	Control	Congenital malformations Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin		RR	Comments
Czeizel 1996 [161]	Hungary	RCT	multivitamin containing 0.8 mg of folic acid, at least one month before conception and at least until the date of the second missed menstrual period	trace element supplement	not reported	not reported	0.32 [0.03, 3.10]	
Czeizel 2004 [162]	Hungary	RCT	periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid (0.8 mg)	without supplementation	not reported	not reported	0.74 [0.37, 1.47]	
					Subtotal (95% CI)			
							0.68 [0.35, 1.31]	

Tabella 9.2-3: In Reviews included case control studies

Author/year	Country	Study design	Cardiovascular defects Folic acid fortified multivitamins versus control RR	Comments
Botto 2000 [182]	Atlanta	case-control	0.81 [0.64, 1.03]	
Correa 2003 [180]	Atlanta	case-control	0.55 [0.37, 0.81]	
Scanlon 1998 [181]	Baltimore-Washington	case-control	0.95 [0.63, 1.45]	
Shaw 1995 [172]	California	case-control	0.72 [0.47, 1.09]	
Werler 1999 [174]	Boston	case-control	1.08 [0.67, 1.74]	
			Subtotal (95% CI)	
			0.78 [0.67, 0.92]	
			Urinary tract anomalies Folic acid fortified multivitamins versus control RR	
				Comments
Li 1995 [178]	Washington	case-control	0.33 [0.13, 0.84]	
Werler 1999 [174]	Boston	case-control	0.53 [0.31, 0.90]	
			Subtotal (95% CI)	
			0.48 [0.30, 0.76]	

9.3 Zusammenfassung

keine einheitlichen Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen keine einheitlichen Hinweise, dass Folsäure einen protektiven Effekt auf andere angeborene Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte hat.

Fall-Kontroll-Studien zeigen eine stärkere protektive Wirkung von Folsäure als die prospektiven Studien

In prospektiven Studien findet sich ein Trend für Folsäure als Schutzfaktor für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, mit Ausnahme der isolierten Gaumenspalten. Die kombinierten Daten der prospektiven Studien für isolierte Gaumenspalten [158] zeigen keinen Effekt. Es wäre möglich, dass isolierte Gaumenspalten eine andere pathophysiologische Grundlage als die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten haben und dadurch die uneinheitlichen Ergebnisse zu erklären sind. In den Fall-Kontroll-Studien ist die protektive Wirkung von Folsäure generell stärker als in den prospektiven Studien. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Bias, nicht kontrollierte Confounder und Zufall ist im Hinblick auf eine mögliche protektive Wirkung bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sowohl in den Fall-Kontroll als auch in den prospektiven Kohortenstudien nicht ausgeschlossen.

In der Meta-Analyse von drei randomisierten kontrollierten Studien konnte kein Effekt einer Folsäure-Supplementation auf andere angeborene Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte gefunden werden.

In den kombinierten Daten sowohl der Fall-Kontroll-Studien als auch der prospektiven Studien läßt sich ein protektiver Effekt für kardiale Fehlbildungen zeigen. Bei den Fehlbildungen der ableitenden Harnwege zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion in den Fall-Kontroll-Studien, allerdings keine Risikoreduktion in den Kohorten- und Interventionsstudien.

Daten aus randomisierten Studien werden allerdings auch in Zukunft nicht zur Verfügung stehen, um diese Fragestellungen zu klären, da es aus ethischen Gründen nicht möglich sein wird, diese Fragestellungen in randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen (siehe Tabelle 9.2-2 und Tabelle 9.2-3).

10 Folsäure und das Auftreten von Fehlgeburten

Die Definition von Fehlgeburten ist nicht einheitlich, unter Abort oder Fehlgeburt versteht man häufig das Ende einer Schwangerschaft bis einschließlich der 28. Woche, unter einem Frühabort bis einschließlich der 16. Woche und unter einem Spätabort von der 17. bis 28. Woche [183]. In manchen Studien wird unter Abort das Schwangerschaftsende bis zur 20. Woche verstanden. Innerhalb der ersten 20 Wochen ist der Abort mit 12 bis 16% eine häufige Komplikation einer Schwangerschaft [184, 185].

Die Zahl der Spontanaborte bis einschließlich der 28. Woche liegt bei ca. 10% aller Geburten, die Gesamtzahl der Aborte wird auf 1:4 Geburten geschätzt. Aborte sind demnach häufig auftretende Ereignisse, ursächlich wird zwischen matern- und embryonal-/fetal-bedingten Aborten unterschieden. Bis zu zwei Drittel der Frühaborte bis zur 12. Gestationswoche sind mit embryonalen Chromosomenanomalien assoziiert [186].

Bei den Müttern sind Fehlgeburten mit einem erhöhten Risiko für Morbidität, Hämorrhagien sowie Infektionen verbunden. In einigen Fällen kann die Fehlgeburt des Fetus auch zum Tod der Mutter führen [187], häufiger in Ländern mit geringen Ressourcen und wenig entwickelten Gesundheitssystemen [188]. Frauen, die eine Fehlgeburt erleiden, können in Folge psychologischen und emotionalen Stress entwickeln [189].

Eine Vielfalt von bekannten Faktoren ist mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten verbunden. Es wird auch eine unzureichende Versorgung mit Vitaminen mit einer Zunahme an Fehlgeburten in Verbindung gebracht. Eine Einnahme von Vitamintabletten vor der Konzeption oder in der frühen Phase der Schwangerschaft könnte daher möglicherweise das Auftreten von Fehlgeburten reduzieren [154].

Studien legten aber den Verdacht nahe, dass perikonzeptionell eingenommene Folsäure, die in Multivitamin-tabletten enthalten ist, mit einem vermehrten Auftreten von Aborten verbunden sein könnte, was zu einer Kontroverse über die Sicherheit von Folsäuregabe während der Schwangerschaft geführt hat. Die meisten Beobachtungsstudien und Interventionsstudien sind allerdings nicht konzipiert, um einen unabhängigen Effekt von Folsäure zu detektieren.

Nach den Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Meta-Analyse inkludiert [154]. Sechs randomisierte Studien [64, 124, 125, 190-192] untersuchen die Auswirkung von Folsäureeinnahme auf Früh -oder Spätaborte. In drei Studien, die insgesamt 6.883 Frauen inkludierten, wurde der Effekt von Folsäure- und Multivitamineinnahme mit Placebo verglichen [64, 124, 190]. In den Studien wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen registriert. Das relative Risiko in der Studie aus Ungarn war 1.14 (CI 95% 0.97, 1.34) [124], in der Studie aus Indien [190] lag das relative Risiko bei 0.44 (CI 95% 0.17, 1.11) und in der Studie aus Großbritannien bei 1.01 (CI 95% 0.68, 1.49) [64].

unterschiedliche Definitionen von Abort

Aborte sind häufige Ereignisse, ca 1 pro 4 Geburten

Aborte bedeuten erhöhtes Risiko für Morbidität der Mutter

unzureichende Versorgung mit Vitaminen gilt als Faktor für erhöhtes Fehlgeburtenrisiko

Verdacht auf erhöhtes Fehlgeburtenrisiko bei perikonzeptioneller Folsäuregabe

Meta-Analyse zur Auswirkung von Folsäureeinnahme auf Früh -oder Spätaborte zeigt keinen signifikanten Effekt

Tabelle 10-1: Systematic Reviews Folic acid and risk of miscarriage

Author/Year	Rumbold 2005 [154]
Research question	effectiveness of folate taken by women prior to conception, periconceptionally and in early pregnancy on the risk of spontaneous miscarriage
Method	
Literature search	
Time period	MEDLINE (1966 to May 2003), Current Contents (1998 to May 2003) and EMBASE (1980 to May 2003)
Information Sources	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register (8 September 2004), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, Issue 2, 2003)
Quality assessment	Two review authors independently assessed trials for inclusion, extracted data and assessed trial quality
Synthesis of information	Meta Analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	6
Study design	RCT, quasi-randomised trials
Relevant references	Czeizel 1994 [124], Fleming 1968 [191], ICMR 2000 [190], Kirke 1992 [125], MRC 1991 [68], Christian 2003 [192]
Results	
Findings	Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin RR 1.09 [0.94, 1.26]
	Folic acid with/without multivitamin versus multivitamin RR 1.09 [0.79, 1.5]
	Folic acid + multivitamin versus multivitamin RR 1.16 [0.80, 1.69]
	Folic acid + iron versus iron RR 0.38 [0.02, 9.03]
Main conclusion of review	No differences were seen in the risk of early or late miscarriage
Comments	

Kirke 1992
MRC 1991
Zusammenhang
zwischen Folsäure und
Früh- oder Spätaborten

Fleming 1968
Christian 2003

unterschiedliche
Definitionen von
Fehlgeburten in den
Studien

Zwei Studien, eine aus Großbritannien [64] und eine aus Irland [125], untersuchten den Zusammenhang zwischen Folsäure- und Multi-vitaminen versus Multivitaminen ohne Folsäure in Hinblick auf das Auftreten von Früh- oder Spätaborten. In Kirke et al. wurden 281 Frauen inkludiert und das relative Risiko war 1.31 (CI 95% 0.51, 3.38) [125]. In die Medical Research Council Vitamin Studie (MRC) wurden 1.195 Frauen inkludiert und das relative Risiko lag bei 1.13 (CI 95% 0.75, 1.71) [64]. Fleming et al. untersuchte eine Gruppe von Frauen mit Folsäure- und Eisensupplementen und verglich diese mit einer Gruppe von Frauen, welche nur Eisensupplemente zu sich nahmen. 75 Frauen wurde in die Studie inkludiert, das relative Risiko für einen Früh- oder Spätabort war 0.38 (CI 95%, 0.02, 9.03) [191]. In einer Studie [192] wurde Folsäure mit Eisen, Zink und Vitamin A gegen Vitamin A verglichen, die Rate der Aborte unterschied sich nicht zwischen den Gruppen und lag zwischen 12% und 15%.

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt zu bedenken, dass die Definition für Fehlgeburten in den Studien unterschiedlich war, was eventuell zu einem Bias in den Ergebnissen führen könnte. In manchen Studien wurden Fehlgeburten bis zur 26. oder 28. Schwangerschaftswoche inkludiert, in

anderen Studien nur bis zur 20. Schwangerschaftswoche. In den Studien fand sich insgesamt kein Hinweis, dass Folsäure das Abortrisiko erhöht.

In einer großen Kohortenstudie aus China [193] konnten bei Frauen mit einer perikonzeptionellen Folsäureeinnahme mit 0,4 mg keine erhöhten Abortraten nachgewiesen werden. Die Stärke dieser Studie ist die große Zahl von 23806 Studienteilnehmerinnen, dass Frauen mit voran-gegangenen Aborten exkludiert wurden, die Supplemente nur Folsäure enthielten und die Daten der Folsäureeinnahme während der Schwangerschaft erhoben wurden und damit der „Recallbias“ vermieden wurde. Die Rate der Aborte war in der Interventionsgruppe 9% gegenüber der Kontrollgruppe mit 9,3%, die keine Folsäure einnahmen (RR, 0.97; 95% CI, 0.84 to 1.12).

Die Studienergebnisse unterstützen nicht die Hypothese, dass Folsäure das Auftreten von Aborten erhöht.

**große chinesische Studie
zeigt keine erhöhte
Abortrate**

Tabelle 10-2: In Reviews included RCTs or quasi randomised trials

Author/year	Country	Source/Time frame	Population	Intervention	Control	Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin			Comments
						Vitamin n/N	Control n/N	RR	
Czeizel 1994 [124]	Hungary	Women participating in the HOFPP who volunteered to take part, were not currently pregnant, and who conceived within 12 months of ceasing contraception, 1 February 1984-30 April 1992	5502 women	multivitamin with folate contained 6000 IU vitamin A, 1.6 mg vitamin B1, 1.8 mg vitamin B2, 2.6 mg vitamin B6, 4.0 mg vitamin B12, 100 mg vitamin C, 500 IU vitamin D, 15 mg vitamin E, 19 mg nicotinamide, 10 mg calcium pantothenate, 0.2 mg biotin, 0.8 mg folic acid, 125 mg calcium, 125 mg phosphorus, 100 mg magnesium, 60 mg iron, 1 mg copper, 1 mg manganese, 7.5 mg zinc	trace element control contained 7.5 mg vitamin C, 1 mg copper, 1 mg manganese and 7.5 mg zinc	301/2819	251/2683	1.14 [0.97, 1.34]	Women's risk of spontaneous and recurrent miscarriage is unclear
ICMR 2000 [190]	India	466 women were recruited into the study, who had previously given birth to a child with an open NTD, and planned to have another child were eligible and invited to participate, Time frame: 1988-1991.	vitamin (n = 231) placebo (n = 235)	folic acid containing multivitamin included 120 mg ferrous sulphate, 240 mg calcium phosphate, 4000 IU vitamin A, 400 IU vitamin D, 2.5 mg vitamin B1, 2.5 mg vitamin B2, 2 mg vitamin B6, 15 mg nicotinamide, 40 mg vitamin C, 4 mg folic acid, 10 mg zinc, from at least 28 days before conception and continuing until at least the second missed menstrual period	placebo tablets contained the following trace elements: 120 mg ferrous sulphate and 240 mg calcium phosphate.	6/231	14/235	0.44 [0.17, 1.11]	The risk profile of women in the trial for spontaneous and recurrent miscarriage is unclear, as is the dietary intake of participants

Author/year	Country	Source/Time frame	Population	Intervention	Control	Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin			Comments
MRC 1991 [68]	Multi-national study coordinated from the United Kingdom.	1817 women were recruited into the study. Women who had a previous pregnancy affected by a neural tube defect, and were planning another pregnancy and not already taking supplements, were eligible for the study, timeframe: July 1983-April 1991.	1195 (F n = 298, MV n = 302, MF n = 295, P n = 300)	1. 4 mg, 240 mg di-calcium phosphate and 120 mg ferrous sulphate (F); 2. 4000 IU vitamin A, 400 IU calciferol, 1.5mg thiamine hydrochloride, 1.5mg riboflavine, 1 mg pyridoxine hydrochloride, 15 mg nicotinamide, 40 mg ascorbic acid, 240 mg di-calcium phosphate and 120 mg ferrous sulphate (MV); 3. folic acid combined with the multivitamins specified above (MF); Women took the tablets prior to conception and attended the site every 3 months to collect additional supplies and again during the 12th week of pregnancy. No special dietary advice was given to women.	placebo containing 240 mg di-calcium phosphate and 120 mg ferrous sulphate only (P)	45/461	44/454	1.01 [0.68, 1.49]	The trial was stopped early after there were 1195 informative pregnancies, according to prespecified stopping rules. Women's risk profile for spontaneous and recurrent miscarriage was unclear, as was their nutritional status
						Subtotal (95% CI)			
						3511	3372	1.09 [0.94, 1.26]	
Author/year	Country	Source/Time frame	Population	Intervention	Control	Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid + multivitamin versus multivitamin			
Kirke 1992 [125]	Republic of Ireland.	354 women were recruited into the study. Women with a previous neural tube defect defined as anencephalus, iniencephalus, encephalocele, and spina bifida aperta, who were not pregnant when contacted but were planning a future pregnancy, were eligible and invited to participate, Timeframe: December 1981-January 1988	281 women (93 in the F group, 93 in the MF group and 95 in the MV group)	1. folic acid alone (F); 2. multivitamin with folic acid (MF); Women took the tablets for at least 2 months prior to conception and until the date of the 3rd missed period	multivitamin without folic acid (MV)	9/93	7/95	1.31 [0.51, 3.38]	The trial was stopped after there were poor recruitment rates and birth rates, the risk profile of women in the trial for spontaneous and recurrent miscarriage is unclear, as is their dietary intake.
MRC 1991 [68]						45/461	39/453	1.13 [0.75, 1.71]	

Author/year	Country	Source/Time frame	Population	Intervention	Control	Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid + multivitamin versus no folic acid/multivitamin			Comments
						Subtotal (95% CI)			
						554	548	1.16 [0.80, 1.69]	
						Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid with/without multivitamin versus multivitamin			
Kirke 1992 [125]						18/186	9/93	1.00 [0.47, 2.14]	
MRC 1991 [68]						87/910	39/453	1.11 [0.77, 1.59]	
						Subtotal (95% CI)			
						1096	546	1.09 [0.79, 1.51]	
Author/year	Country	Source/Time frame	Population	Intervention	Control	Outcomes/ Early or late miscarriage Folic acid + iron versus iron			
Fleming 1968 [191]	Nigeria	75 women were recruited into the trial, Time frame: unclear	26 in group A and 28 in group B completed trial	Group B received 5 mg folic	Group A received "one tablet of lactose base and colouring matter in the same manner."	0/35	1/40	0.38 [0.02, 9.03]	All women received antimalarials and iron supplements as per the standard antenatal care at the hospital, Unclear of women's risk of spontaneous and recurrent miscarriage
Christian 2003 [192]	Salarhi, Nepal	All women of reproductive age in the 30 village development communities, December 1998-April 2001	4926 women, control (n = 1037), folic acid (n = 929), folic acid-iron (n = 940), folic acid-iron-zinc (n = 982) or multiple micronutrients (n = 1038)	1 folic acid (400 mcg, 1000 mcg vitamin A); 2 folic acid-iron (60 mg ferrous fumarate, 400 mcg folic acid, 1000 mcg vitamin A); 3 folic acid-iron-zinc (30 mg zinc sulphate, 60 mg ferrous fumarate, 400 mcg folic acid, 1000 mcg vitamin A); 4 multiple micronutrients-folic acid-iron-zinc	1000 mcg vitamin A	The rate of miscarriage did not differ by treatment group and ranged between 12% and 15%			Miscarriage was defined as a pregnancy that ended in a fetal loss before 28 week of gestation

11 Folat in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen umfassen Erkrankungen, die mit einer Arteriosklerose einhergehen, wie Herzinfarkt, Schlaganfall und andere Durchblutungsstörungen. Neben den lange bekannten Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen und Diabetes mellitus wird seit einigen Jahren Hyperhomocysteinämie als eigenständiger Risikofaktor angesehen. Die Hypothese, dass Homocystein mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammenhängen könnte, wurde 1969 erstmals aufgestellt aufgrund der Beobachtung an Kindern mit angeborenen Defekten im Homocystein-Stoffwechsel, bei denen besonders frühzeitig eine Arteriosklerose auftrat [194].

Eine Meta-Analyse inkludierte 30 sowohl prospektive als auch retrospektive Studien. Nach Adjustierung der potentiellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen und Alter, zeigte sich, dass eine um 25% niedrigere Homocystein-Konzentration mit einem um 11% geringeren Risiko für ischämische Herzerkrankungen (OR, 0.89; 95% CI 0.83-0.96) und einem um 19% geringeren Risiko für Schlaganfall (OR 0.81, 95% CI 0.69-0.95) assoziiert ist [195].

Eine weitere Meta-Analyse von 20 prospektiven Studien zeigte nach Adjustierung der Confounder Blutdruck, Cholesterin, Rauchen und Alter eine Erhöhung des Risikos von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall bei einem Homocysteinanstieg von 5 $\mu\text{mol/l}$ [196].

Es besteht eine Assoziation zwischen der Homocystein-Konzentration im Serum und kardiovaskulären Erkrankungen. Mechanismen wie eine endotheliale Dysfunktion durch eine oxidative Schädigung, eine erhöhte Oxidation der Low-Density-Lipoproteine, eine Stimulation der Proliferation glatter Muskelzellen, ein prothrombotischer Effekt und eine beeinträchtigte Thrombolysen werden diskutiert [197]. Ob diese Assoziation auch kausal ist, ist nicht geklärt. Der derzeit verfügbare wissenschaftliche Kenntnisstand spricht eher gegen die Rolle des Homocystein als kausalen Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Legt man die Kausalitätskriterien nach Bradford-Hill zugrunde, sind zumindest die Forderungen nach dem eindeutigen Nachweis der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielereignis; die Forderung des Nachweises eines starken und konsistenten Zusammenhangs und die Forderung der Reversibilität nicht erfüllt [198]. Damit könnten den Homocysteinwerten die Rolle eines Risikoindicators zukommen [199]. Für den Bereich der KHK-Prävention bei asymptomatischen Personen sprechen die derzeit verfügbaren Studienergebnisse dagegen, dass die Kenntnis der Homocysteinwerte einen relevanten Erkenntnisgewinn liefert, der über den Erkenntnisgewinn durch die Bestimmung der klassischen Risikofaktoren hinausgeht.

Kein Zweifel besteht, dass durch Folsäure- und Vitamin-B12-Mangel der Homocystein-Stoffwechsel beeinflusst wird und dadurch erhöhte Werte auftreten. In zahlreichen Studien, vor allem in der Sekundärprävention, konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Folsäuregabe die Homocysteinwerte gesenkt werden können [200, 201]. In allen Studien zeigt sich, dass der Plasma Homocysteinspiegel der Studienteilnehmer gesenkt

Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Homocysteine Studies Collaboration 2002: zeigt Zusammenhang zwischen Homocystein und ischämischen Herzerkrankungen

Wald 2002: zeigt Assoziation zwischen Homocystein und kardiovaskulären Erkrankungen - Kausalität nicht geklärt

Beeinflussung der Homocysteinwerte

werden kann. Hinsichtlicher klinischer Zielgrößen, mit Ausnahme des Schlaganfalls, finden sich positive Effekte einer Folattherapie.

Einschlusskriterien....	Die Einschlusskriterien bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden wie folgt festgelegt: Kann Folsäure-Supplementation oder Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittel in der Allgemeinbevölkerung ohne vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Inzidenz oder den Tod an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) senken.
... ergeben keinen systematischen Review oder Meta-Analyse	Nach den Ein- und Ausschlusskriterien konnte kein systematischer Review oder Meta-Analyse eingeschlossen werden, da es sich entweder um keine der beschriebenen Interventionen handelte, oder Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht wurden. Als zweiter Schritt wurden die systematischen Reviews und Meta-Analysen gesichtet, ob Studien inkludiert sind, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.
... aber etliche Einzelstudien	Es konnte ein systematischer Review [202] identifiziert werden, in dem vier Kohortenstudien den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, und eine randomisierte prospektive Studie aus einer Meta-Analyse [200].

Tabelle 11-1: Systematic Reviews folic acid supplementation in preventing incidence of or death from cardiovascular events

Author/Year	Morris 2003 [203]
Research question	English-language reports of randomized trials and cohort studies that assessed vitamin supplementation in western populations and reported incidence of or death from cardiovascular events
Method	
Literature search	
Time period	1966 -Sep 2001
Information Sources	Cochrane Controlled Trials Registry and MEDLINE, reference lists, and experts
Quality assessment	Data abstraction and quality assessment were conducted independently by at least two reviewers
Synthesis of information	Qualitative
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	4
Sudy design	cohort studies
Relevant references	Rimm 1998 [204], Losonczy 1996 [205], Muntwyler 2002 [206], Watkins 2000 [207]
Results	
Findings	One study reported reduced risk for coronary events, three studies reported no benefit on cardiovascular mortality
Main conclusion of review	Positive effects of multivitamin supplementation are often ascribed to folic acid. Clinical trials of folic acid supplementation for primary prevention of CVD are needed.
Comments	

Systematic Review folic acid supplementation in stroke prevention	
Author/Year	Wang 2007 [208]
Research question	to assess the efficacy of folic acid supplementation in the prevention of stroke
Method	
Literature search	
Time period	January, 1966 to July, 2006
Information Sources	Medline database
Quality assessment	conform to Quality of Reporting of Meta analysis (QUOROM), all data from eligible trials were independently abstracted in duplicate by two independent investigators
Synthesis of information	qualitative (quantitative)
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	1
Study design	randomised trial
Relevant references	Mark 1996 [209]
Results	
Findings	RR 0.63 (0.37–1.07); men: RR 0.42 (0.19-0.93); women: RR 0.93 (0.44-1.98)
Main conclusion of review	no statistically benefit for cerebrovascular death, in men statistically significant decreased risk, in women not statistically significant decreased risk
Comments	
	only 1 RCT included without preexisting cardiovascular disease

Morris et al. [202] untersuchten den Zusammenhang von Multivitamin-Supplementen mit Folsäure und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nur eine der eingeschlossenen Studien mit guter Studienqualität [210] untersucht Folsäure und Vitamin B6 alleine bei 80.000 Krankenschwestern in den USA. Diese Studie zeigt eine Risikoreduktion der nicht-tödlichen Herzinfarkte unter den TeilnehmerInnen mit höherer Folataufnahme aus der Nahrung und über Supplemente (Nahrung: RR=0.78, 95% CI 0.61-1.01, Supplemente: RR=0.76, 95% CI 0.59-0.98).

Morris 2003:
zeigt Risikoreduktion der Herzinfarkte bei höherer Folataufnahme

Die anderen der eingeschlossenen Studien untersuchen Multivitaminpräparate [206, 207], die üblicherweise Folsäure enthalten, oder verschiedene Vitaminpräparate (Folsäure, Niacin, Vitamin B-12, Vitamin D, Pyridoxin und Calcium) [205], wobei die Autoren die Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen hauptsächlich der Folsäure über die Beeinflussung des Homocystein-Stoffwechsel zuschreiben. Diese Studien (zwei mit guter, eine mit ausreichender Studienqualität) konnten jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen feststellen.

Losonczy 1996
Muntwyler 2002
Watkins 2000:
keine signifikanten Effekte

Durch den komplexen Zusammenhang zwischen Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 und dem Homocystein-Stoffwechsel ist die Wirksamkeit einer Folsäure-Supplementation schwieriger als bei anderen Vitaminen nachzuweisen. Studien über den Effekt einer Folsäure-Supplementation in

Wirksamkeit von Folsäure-Supplementation schwierig nachzuweisen

der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind derzeit ausständig.

**Wang et al. 2007:
zur Effektivität von
Folsäuresupplementen
in der Schlaganfall-
Prävention**

Die Meta-Analyse von Wang et al. [200] untersucht die Effektivität von Folsäuresupplementen in der Schlaganfall-Prävention. Nur eine eingeschlossene Studie [209] untersucht Patienten ohne vorbestehende Gefäßerkrankung. In dieser Studie wurden 3318 Patienten mit Dysplasien der Speiseröhre randomisiert und erhielten entweder ein Multivitaminpräparat mit 26 Vitaminen und Mineralstoffen in der 2- bis 3-fachen RDA-Tagesdosis und 800µg Folsäure, oder ein Placebo. Die Schlaganfall-Mortalität war in der Behandlungsgruppe niedriger (RR 0.63, 95%CI 0.37-1.07), wobei sich die Risikoreduktion bei Männern stärker zeigte als bei Frauen. Die Autoren schließen in dieser Studie, dass es durch das Multivitamin-Mineralstoff-Supplement unmöglich ist, einem Inhaltsstoff die Wirkung zuzuschreiben [209].

**Yang 2006: Kohorten-
studie mit quasi-experi-
menteller Intervention**

Eine populationsbasierte Kohortenstudie [211] mit einer quasi-experimentellen Intervention verglich die erwartete Schlaganfall-Mortalität mit der beobachteten Mortalität vor und nach der Einführung der Folsäure-Anreicherung in den USA und in Kanada. Als Vergleich wurden Daten aus England und Wales verwendet. Es konnte in den USA und in Kanada eine signifikante Senkung der Schlaganfall-Mortalität gezeigt werden, nicht jedoch in England und Wales. Die Autoren merken an, dass unklar ist, inwieweit die vorliegenden US- und kanadischen Daten auf eine reduzierte Schlaganfall-Inzidenz oder auf eine verringerte Sterblichkeit nach einem Schlaganfall zurückzuführen sind.

**Meta-Analyse zur
Sekundärprävention
zeigt keine Risiko-
reduktion für koronare
Herzkrankungen**

In einer Meta-Analyse zur Sekundärprävention konnte durch Folsäure-Supplementation keine Risikoreduktion von kardiovaskulären Erkrankungen und der Gesamtmortalität gezeigt werden, es ergab sich ein Relatives Risiko von 0.95 (0.88-1.03) für kardiovaskuläre Erkrankungen, RR von 1.04 (0.92-1.17) für koronare Herzkrankungen, RR von 0.86 (0.71-1.04) für Schlaganfälle und ein RR von 0.96 (0.88-1.04) für die Gesamtmortalität [212].

**Wang et al. 2007:
signifikante Risiko-
reduktion für
Schlaganfälle**

Wang et al. inkludierten in ihrer Meta-Analyse in der Schlaganfall-Prävention durch Folsäure acht Studien, eine Studie [213] untersuchte PatientInnen mit ischämischem Insult, drei Studien [214-216] PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen, drei Studien [217-219] mit weit fortgeschrittenen Nierenerkrankungen und eine Studie mit ösophagealen Dysplasien [209]. Die Autoren konnten eine signifikante Risikoreduktion für Schlaganfälle bei PatientInnen mit überwiegend vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 18% (RR 0.82, 95% CI 0.68–1.00; p=0.045) [200] nachweisen.

**keine Studie untersucht
alleinigen Effekt von
Folsäure auf Herz-
Kreislauf-Erkrankungen**

Die vorliegende Literatursuche konnte keine Interventionsstudie identifizieren, die den alleinigen Effekt von Folsäure auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Primärprävention untersucht. Solche Studien wären erforderlich um eine Aussage bezüglich der Wirksamkeit einer Folsäure-Intervention auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu treffen. Derzeit lassen sich nur Assoziationen des Surrogatparameters Homocystein mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachweisen. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht, ist bisher nicht geklärt.

**keine generelle Herz-
Kreislauf Risiko-
reduktion nachweisbar**

In der Sekundärprävention [212] konnte bisher keine signifikante Risikoreduktion für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bewiesen werden, nur

für das Risiko eines Schlaganfalles konnte in einer Meta-Analyse eine Risikoreduktion nachgewiesen werden [200].

In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurde eine verringerte Schlaganfall-Sterblichkeit nach der Folsäure-Anreicherung von Mehl gezeigt, Daten zur Inzidenz, das heißt, ob weniger Schlaganfälle aufgetreten sind, fehlen. Es lässt sich derzeit nicht sagen, ob Folsäure-Anreicherung von Mehl zu weniger Schlaganfällen führt.

Ob Folsäure-Anreicherung einen protektiven Effekt auf Herz-Kreislaufkrankungen in der Primärprävention in der Allgemeinbevölkerung hat, lässt sich anhand der derzeitigen Studienlage nicht schlüssig beantworten.

**Yang 2006:
Folsäure-Anreicherung
und Schlaganfälle**

**keine Aussagen zur
Primärprävention**

Table 11-2: In Review included RCT assessing efficacy of folic acid supplementation in the prevention of stroke

Author/year	Country	Population	Intervention duration (yrs)	Folic acid dosage in intervention group	Control	Cerebrovascular deaths/Folic acid	Cerebrovascular deaths/Control	Relative Risk (95% CI)	Comments
						n/N	n/N		
Mark 1996 [209]	China	3318, median age 54, preexisting disease: oesophageal dysplasia	6	800 µg (Multivitamin supplement: 2-3 times of the RDA)	Placebo	22/1657	35/1661	0.63 (95%CI, 0.37-1.07)	In Wang 2007 "stroke events", in the original publication of Mark 1996 "stroke deaths"
								men: 0.36 (95%CI, 0.16-0.83) women: 0.74 (95%CI, 0.31-1.74)	The complex nature of the vitamin/mineral supplement makes it impossible to implicate one nutrient, or even one class of nutrients as the likely cause of the lower risk of stroke in the study.

Table 11-3: In Review included cohort studies of the association between multivitamin supplement use including folic acid and cardiovascular disease risk

Author/year	Country	Population	Follow up duration (yrs)	Outcomes and Comparison	Multivariate Relative Risk (95% CI)	Factors Adjusted for	Comments	Folic Acid
Rimm 1998 [204]	US	80 082 female U.S. nurses, no history of cancer, angina, MI, stroke, or other CVD, no hypercholesterolemia or diabetes	98% follow-up for mortality at 14 y	Incident nonfatal myocardial infarction and coronary death in users (4-7 pills/wk) vs.nonusers	CHD for food, RR=0.78 [95% CI, 0.61-1.01]; quintile 5, median 379 µg/d vs quintile 1, median 151 µg/d; for supplements, RR=0.76 [95% CI, 0.59-0.98]; 400-1000 µg/d vs no supplements	Age; time period; BMI; smoking; menopausal status; hormone replacement therapy; aspirin; vitamin E supplements; physical activity; hypertension; parental history of MI at age 65 y; alcohol; and quintiles of intake of fiber, alcohol, and saturated-, polyunsaturated-, and transfat	reduced risk for coronary events	usual intake of folate and vitamin B6 from food and supplements

Author/year	Country	Population	Follow up duration (yrs)	Outcomes and Comparison	Multivariate Relative Risk (95% CI)	Factors Adjusted for	Comments	Folic Acid
Losonczy [205] 1996	US	11 178 men and women age 65-105 y in 4 communities	follow-up rate for mortality virtually complete (according to National Death Index) at 6 y	Coronary disease mortality in users vs. nonusers	CVD mortality: 1.14 (0.80, 1.61)	Age, sex, race, education, alcohol use, smoking history, aspirin use, CHD, stroke, diabetes, cancer, hypertension, and BMI	no significant effect on mortality	other supplements (folic acid, niacin, vitamin B-12, vitamin D, pyridoxine, and calcium)
Muntwyler 2002 [206]	US	83 639 male physicians with no history of CVD who responded to a letter inviting participation in the Physicians' Health Study	follow-up virtually complete (according to the National Death Index) at 4 y	cardiovascular disease CVD and coronary heart disease CHD mortality in users and nonusers	CVD mortality: 1.07 (95% CI, 0.91-1.25) CHD mortality: 1.02 (95% CI, 0.83-1.25)	History of hypertension, history of hypercholesterolemia, current and past smoking, alcohol intake, physical activity, BMI, complementary vitamins, randomization status	no significant effect on mortality	Folic acid and B vitamins are ingredients of most multivitamin formulations. While most multivitamins contain lower amounts of antioxidants than single-vitamin supplements, they contain other potentially beneficial ingredients.
Watkins 2000 [207]	US	1 063 023 U.S. residents recruited by American Cancer Society volunteers age >30	follow-up virtually complete (according to National Death Index) at 7 y	Cardiovascular mortality in users vs. nonusers	Men: ischemic heart disease: 0.99 (95% CI, 0.93-1.06) Stroke: 0.99 (95% CI, 0.89-1.10) Women: ischemic heart disease: 0.97 (95% CI, 0.9-1.05) Stroke: 0.99 (95% CI, 0.89-1.10)	Age; race; marital status; BMI; smoking; employment; exercise; education; aspirin use; diuretic use; liquor, wine, beer, or coffee consumption; vegetable index; history of diabetes, hypertension, heart disease, stroke, estrogen use	no benefit on cardiovascular mortality	We were particularly interested in multivitamins, with or without other vitamin (A,C,E) supplements, because most of these products have contained up to 400 µg of folic acid since 1973 (20). Most multivitamin formulations also contained vitamins B6 and B12 in 1982.

Tabelle 11-4: Single study regarding stroke mortality before and after fortification with folic acid

Author/ year	Study type	Country	Source	Population	Yearly Deaths Observed in 1999–2002 vs Expected Based on 1990–1997 Trends			Yearly Deaths Observed in 1999–2002 vs Expected Based on 1990–1997 Trends			Yearly Deaths Observed in 1999–2002 vs Expected Based on 1990–1997 Trends			Comments	Interpretation
					US			Canada			UK&Wales				
					Expected	Observed	Difference	Expected	Observed	Difference	Expected	Observed	Difference		
Yang 2006 [220]	population-based cohort study with quasi-experimental intervention	US, Canada, UK and Wales	National Center for Health Statistics Multiple Cause Mortality Files of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Canadian Mortality Database at Statistics Canada. UK Office for National Statistics for England and Wales. Records with a code for stroke (ICD-9 codes 430.0 to 434.9 and 436.0 to 438.9 or ICD-10 codes I60-I69)	people ≥ 40 years of age	152962	141290	11672	18194	15327	2867	54223	56113	1890	in US mandatory fortification of enriched grain products (140 g folic acid per 100 g flour) fully in place by Jan 1998; in Canada mandatory folic acid fortification (150 g of folic acid per 100 g of flour) in 1998; no mandatory fortification in UK & Wales	It is unclear how much of the decline in stroke mortality is due to reduced incidence and how much to reduced case fatality rate, findings are consistent with the possibility that mandatory folic acid fortification of enriched grain products helps to reduce deaths from stroke

12 Risiko von Brustkrebs und Dickdarmkrebs

12.1 Folat und Krebs

Einige Tierstudien legen den Schluss nahe, dass Folat einen dualen Effekt bei der Tumorentwicklung haben könnte, d. h. eine hemmende Wirkung auf die Tumorentwicklung bei hohen Folatdosen im Vergleich zu sehr niedrigen Folatdosen in normalem Gewebe und einen Effekt in Richtung Tumorprogression bei bereits bestehenden Tumoren bestünde. Die untersuchten Folatdosen waren allerdings um das 4fache höher als die übliche Folatmenge in der Tiernahrung. Extrem hohe Dosen, 20fach höher als die übliche Folatmenge in der Tiernahrung, führen auch bei gesunden Tieren zu Karzinomen [221, 222], ob diese Effekte auch beim Menschen auftreten, ist nicht nachgewiesen.

Epidemiologische, klinische und experimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Folatmangel in normalem Gewebe für eine neoplastische Transformation prädisponiert, und Fولاتsupplementation die Entwicklung von Tumoren unterdrückt [223, 224]. Es bestehen Hinweise in epidemiologischen Studien für einen inversen Zusammenhang zwischen Folatstatus, gemessen entweder an der Folataufnahme oder dem Serumfolat Spiegel, und dem Risiko für Krebs des Dick- und Enddarms, des Oropharynx, der Speiseröhre, des Magens, des Pankreas, der Lunge, der Cervix, der Ovarien und der Brust, für Neuroblastome und Leukämien [225]. Die genaue Beschaffenheit und Größe der inversen Beziehung ist allerdings nicht klar. Brustkrebs und Dickdarmkrebs wurden in Hinblick auf Folsäure besonders häufig untersucht.

Folsäure spielt über zwei Mechanismen eine entscheidende Rolle in der DNA-Synthese, DNA-Replikation und in der Genstilllegung (gene silencing) [226]. Einerseits greift die Folsäure durch die Methylierung von d-Uridylat zu Thymidylat über den Folsäurederivaten 5,10-Methylen-THF in den DNA-Stoffwechsel ein. Andererseits ist das Methionin aus dem Homocystein-Stoffwechsel für die Synthese von S-Adenosylmethionin (SAM) notwendig, welches wiederum für die DNA-Methylierung notwendig ist. Daher entstehen bei Folatmangel in Geweben mit hoher Zellerneuerungsrate eine ineffiziente DNA-Synthese und eine erhöhte Mutationsgefahr. Es besteht die Hypothese, dass diese Mechanismen bei der Karzinogenese eine Rolle spielen. Dadurch könnte das Entartungsrisiko von gesunden Geweben bei Folatmangel steigen. Andererseits wirkt sich ein Folatmangel bei Tumorzellen, welche ebenfalls rasch proliferierende Zellen sind, mit in einer Wachstumshemmung aus. Dies wird in der Zytostatika-Therapie mit Methotrexate und 5-Fluorouracil genutzt [3, 227].

Vermutung auf dualen Effekt von Folat bei der Tumorentwicklung

Hinweise, dass Folatmangel für Tumorbildung prädisponiert

zwei Mechanismen:

- Methylierung von d-Uridylat zu Thymidylat
- Synthese von S-Adenosylmethionin

12.2 Folat und Risiko für Kolonkrebs

Krebs des Dickdarms und Enddarms ist der dritthäufigste Tumor weltweit und die vierthäufigste Todesursache unter allen Karzinomen [228]. Inzidenzraten steigen mit der Industrialisierung und Urbanisierung, das Ernährungsverhalten spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung des kolorektalen Karzinoms [229].

Inzidenzraten von Dickdarm- und Enddarmkrebs

Risikofaktoren für Dickdarm- und Enddarmkrebs

Ein Ungleichgewicht oder das Fehlen von spezifischen Nahrungsmittelbestandteilen kann potentiell das Risiko für ein Karzinom erhöhen. Inadäquate Folatverfügbarkeit führt zu einem vermehrten Einbau von Uracil anstelle von Thymidin in die DNA und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Chromosomenbrüchen. Sowohl Hypomethylierung von DNA [230] als auch genspezifische Hypermethylierung [231] könnten von Relevanz beim Dickdarmkarzinom sein.

Studien zu Dickdarm- und Enddarmkrebs

Nach den Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Meta-Analyse [232] inkludiert, ein Review [222] wurde exkludiert, da keine systematische Literatursuche beschrieben ist. In die Meta-Analyse wurden sieben prospektive Kohorten- und neun Fall-Kontroll-Studien, die den Zusammenhang zwischen Folateinnahme und dem Risiko für kolorektales Karzinom untersuchen, inkludiert.

Tabelle 12.2-1: Systematic Reviews Folate intake and colorectal cancer risk

Author/Year	Sanjoaquin 2005 [232]
Research question	risk of cancer of colon and/or rectum in relation to dietary or total folate intake
Method	
Literature search	
Time period	1950 - Jänner 2004
Information Sources	PubMed Database
Quality assessment	not reported
Synthesis of information	Meta Analysis and qualitative
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	16
Sudy design	7 cohort studies, 9 case control studies
Relevant references	Giovannucci 1998 [233], Konings 2002 [234], Su 2001[235], Terry 2002 [236], Wei 2004 [237], Flood 2002 [238], Harnack 2002 [239], Ferraroni 1994 [240], Freudenheim 1991 [241], Glynn 1996 [242], La Vecchia 1997 [243], Le Marchand 2002 [244], Levi 2000 [245], Boutron-Ruault 1996 [246], Kato 1999 [247], Slattery 1997 [248]
Results	
Findings	cohort studies: summary estimate of risk for high dietary folate intake RR 0,75 (95% CI 0,64-0,89); for total folate intake RR 0,5 (95% CI 0,81-1,11). case control studies: overall risk for high versus low dietary folate intake RR 0,76 (95% CI 0,60-0,96); for total folate from supplements and food RR 0,81 (95% CI 0,62-1,05).
Main conclusion of review	For total folate intake non significant 5% lower risk for CRC
Comments	

Niedigeres Risiko für kolorektales Karzinom bei höherer Folataufnahme

In den Kohortenstudien gab es ein signifikant niedrigeres Risiko für kolorektales Karzinom in der höchsten Kategorie der Folataufnahme durch Lebensmittel gegenüber der niedrigsten Kategorie (RR 0,75; CI 0,64-0,89). Die Folataufnahme durch Nahrung lag in den Studien zwischen 103 bis zu 422 µg pro Tag und die Gesamtfolatmenge lag zwischen 188 bis zu 2430 µg pro Tag. Personen mit der höchsten Folataufnahme hatten ein um 25% geringeres Risiko im Vergleich zu Personen mit der niedrigsten. Die Gesamtfolataufnahme aus Nahrung und Supplementen war mit einem nicht

signifikant erniedrigten Risiko von 5% assoziiert (RR 0,95; CI, 0,81-1,11). Es gab keine signifikante Heterogenität innerhalb der Kohorten Studien.

Die Fall-Kontroll-Studien zeigen ebenfalls ein signifikant niedrigeres Risiko für eine hohe Folateinnahme durch Lebensmittel (RR 0,76; CI 0,60-0,96) gegenüber einer geringen, allerdings bestand eine signifikante Heterogenität zwischen den Fall-Kontroll-Studien, daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Es ist unklar, ob es Unterschiede im Auftreten von Kolon- oder Rektumkarzinomen in Relation zur Folateinnahme gibt. Nahrungsfolat wird zusammen mit anderen Vitaminen und Ballaststoffen eingenommen, die potentielle Störfaktoren für den schützenden Effekt sein können. In der Meta-Analyse wurde, wenn möglich, nach Einnahme von Vitaminen und Ballaststoff adjustiert. Allerdings war nach Adjustierung keine nennenswerte Veränderung im relativen Risiko zu sehen [233, 248].

Folataufnahme mittels Fragebogen exakt zu berechnen stellt eine Schwierigkeit dar. Die Angaben zu Folat in Nahrungsmitteln müssen nicht die wirkliche Einnahme widerspiegeln, da Folat gegen Wärme, pH und Oxidation empfindlich ist.

Ein unerwartetes Ergebnis in der Meta-Analyse war, dass die Risikoabnahme bei der Einnahme von Folat aus der Nahrung größer war als im Vergleich zur Folateinnahme aus Nahrung und Supplementen. Eine mögliche Erklärung für den stärkeren protektive Effekt von alleinigem Nahrungsfolat könnte möglicherweise ein negativer Effekt von Vitaminsupplementen sein, da Supplemente neben Folsäure häufig andere Vitamine und Mineralstoffe enthalten, die in höheren Dosen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen können [249]. Eine alternative Erklärung wäre, dass andere Ernährungsfaktoren als Folat für den Effekt verantwortlich sind, dass andere Faktoren in Kombination mit inadäquater Folateinnahme eine Rolle spielen, die Störungen in der DNA Methylierung hervorrufen können oder in Prozesse eingreifen, die mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom assoziiert sind.

Es wurde gezeigt, dass hoher Alkoholkonsum eine nachteilige Wirkung auf den Folat-Metabolismus haben dürfte [250]. Zumindest in einer epidemiologischen Studie wurde beobachtet, dass Personen mit einer niedrigen Nahrungsfolateinnahme (und Methionin) und höherem Alkoholkonsum ein höheres Risiko für kolorektales Karzinom haben [251]. Es könnte auch sein, dass bestimmte Personengruppen mit spezifischen Polymorphismen [252] oder einem erhöhten familiären Kolonkarzinom-Risiko einen größeren Benefit von einer hohen Folateinnahme haben [253]. Das Resultat der Meta-Analyse unterstützt die Hypothese, dass eine höhere Folataufnahme aus der Nahrung mit einem niedrigeren Risiko für kolorektales Karzinom verbunden ist, ein Einfluss durch andere Faktoren in der Ernährung kann aber nicht ausgeschlossen werden. Der Report des World Cancer Research Fund [229] kommt zu dem Schluss, dass Evidenz vorliegt, wenn auch eine limitierte, und dass folathältige Nahrung gegen kolorektales Karzinom schützt. Allerdings wird angemerkt, dass einige dieser Studien nicht für alle in Frage kommenden Störfaktoren wie Ballaststoff in der Nahrung oder Alkoholkonsum adjustiert wurden [254].

**heterogene
Studienergebnisse**

potentielle Störfaktoren

**die Ermittlung von
Folataufnahme ist
schwierig**

**Sanjoquin 2005:
protektive Effekt von
Nahrungsfolat alleine
größer als aus Nahrung
und Supplementen**

**Shaw 1989 und weitere
Studien:
zeigen negative
Wirkung von hohem
Alkoholkonsum auf den
Folat-Metabolismus**

Tabelle 12.2-2: In Reviews included case control studies regarding risk of cancer of colon and/or rectum in relation to dietary or total folate intake sk

Author/year	Country	Population/Number of cases/controls	Sex	Measure of exposure		Range of exposure (µg)	Cancer Site **	RR (95% CI)	Adjusted for fibre	Adjusted for vitamins
				Dietary folate	Total folate					
Ferraroni 1994 Ferraroni 1994 [240]	Italy	1326/2024	both	yes	no	>261 vs. <162	CRC	0,55 (0,44-0,70)	no	no
Freudenheim 1991 [241]	US	223/223 Females 205/205 Males 151/146 Females 293/277 Males	both	yes	no	>340 vs. <210 >380 vs. <240 >310 vs. <220 >385 vs. <250	CC CC RC RC	0,69 (0,36-1,30) 1,03 (0,56-1,85) 0,45 (0,19-1,04) 0,31 (0,16-0,59)	no	no
Glynn 1996 [242]	Finland	86/159 50/90	both	no	yes	>388 vs. <268 >388 vs. <268	CC RC	0,51 (0,20-1,31) 2,12 (0,43-10,54)	no	yes (vitamin A)
La Vecchia 1997 [243]	Italy	1953/4154	both	yes	no	>422 vs. <301	CRC	0,84 (0,63-1,09)	yes	no
Le Marchand 2002 [244]	US	727/727	both	yes	yes	>406 vs. <252 (dietary folate) >2,430 vs. <297 (total folate)	CRC	0,90 (0,60-1,30) 0,80 (0,60-1,10)	yes	no
Levi 2000 [245]	Switzerland	223/491	both	yes	no	>406 vs. <252	CRC	1,65 (0,77-3,74)	yes	no
Boutron-Ruault 1996 [246]	France	171/309	both	yes	no	>320 vs. <184	CRC	1,00 (0,53-1,88)	no	no
Kato 1999 [247]	US	105/523	women	no	yes	>626 vs. <224	CRC	0,88 (0,46-1,69)	no	no
Slattery 1997 [248]	US	894/1120	women	yes	no	unknown	CC	0,91 (0,63-1,27)	yes	no

** CRC = Colorectal cancer, CC = colon cancer, RC = rectal cancer

Tabelle 12.2-3: In Reviews included cohort studies regarding risk of cancer of colon and/or rectum in relation to dietary or total folate intake

Author/year	Country	Population/ Number of cases	Sex	Measure of exposure		Range of exposure(µg)	Cancer Site	RR (95% CI)	Adjusted for fibre	Adjusted for vitamins	Comments
				Dietary folate	Total folate						
Giovannucci 1998 [233]	US	219	women	yes	yes	>300 vs. <200	CC	0,78 (0,48-1,26)	yes	no	Result for total folate are cited
Konings 2002 [234]	Netherlands	360 Females 400 Males 152 Females 259 Males	both	yes	no	>243 vs. < 150 >266 vs. <168 >243 vs. <150 >266 vs. <168	CC CC RC RC	0,68 (0,39-1,20) 0,73 (0,46-1,17) 1,26 (0,58-2,76) 0,66 (0,35-1,21)	yes	yes	(vitamin C)
Su 2001 [235]	US	219	both	yes	no	>249 vs. <103	CC	0,54 (0,30-0,97)	no	yes	(vitamin B6 and B12)
Terry 2002 [236]	Canada	295	women	yes	no	>367 vs. <233	CRC	0,60 (0,40-1,10)	no	yes	(vitamin C)
Wei 2004 [237]	US	1139	both	no	yes	>400 vs. >200	CC, RC	0,80 (0,65-0,99)	no	no	
Flood 2002 [238]	US	490	women	yes	yes	>272 vs. >142 (dietary folate) >622 vs. <188 (total folate)	CRC CRC	0,86 (0,65-1,13)	no	no	
Harnack 2002 [239]	US	598 123	women	no	yes	>634 vs. <230 >463 vs. <282	CC RC	1,12 (0,77-1,63) 0,86 (0,43-1,70)	no	yes	(vitamin E)
** CRC = Colorectal cancer, CC = colon cancer, RC = rectal cancer											

Keine randomisierte kontrollierte Studie hat bisher den Zusammenhang zwischen Folsäure und dem Auftreten von kolorektalen Karzinomen untersucht.

Cole 2007:
keine chemopräventive
Wirkung von Folsäure
nach Entfernung
kolorektaler Adenome

Eine multizentrische placebo-kontrollierte Doppelblindstudie aus 2007 [255] untersuchte die chemopräventive Wirkung von 1 mg Folsäure auf das wiederholte Auftreten von kolorektalen Adenomen bei 1021 Patienten zwischen 1994 und 2004, denen man bereits ein kolorektales Adenom entfernt hatte. Adenome sind die Vorstufen für die meisten kolorektalen Karzinome [256, 257] und stellen einen geeigneten Endpunkt für die Erfassung der Wirksamkeit von chemopräventiven Substanzen auf die Entwicklung von Darmkarzinomen dar. Die primäre Endpunktmessung war das Auftreten von zumindest einem kolorektalen Adenom, die vordefinierten zweiten Endpunkte waren fortgeschrittene Adenome (tubulovillöse Adenome), große Adenome mit mehr als 1 cm Durchmesser, Adenome mit hochgradigen Dysplasien, mehrere Adenome und unerwünschte Ereignisse. Während der ersten 3 Jahre und bei der Wiederholungsuntersuchung nach 3 bis 5 Jahren gab es im Wieder-auftreten von zumindest einem Adenom, dem primären Endpunkt, keinen Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe. Nach 3 bis 5 Jahren zeigte sich ein erhöhtes Risiko für drei und mehr Adenome und weit fortgeschrittene Adenome in der mit Folsäure supplementierten Gruppe. Als mögliche Beeinflussung der Ergebnisse wird von den Autoren die seit 1996 freiwillige und seit 1998 in den USA und Kanada gesetzlich vorgeschriebene Folsäure-Anreicherung angeführt.

**Erhöhtes Risiko für drei
und mehr Adenome**

**möglicher Einfluss durch
höhere Folsäure
Aufnahme als erwartet**

Aufgrund der Anreicherung von 140 µg pro 100 g Mehl wurde prognostiziert, dass sich die täglich Aufnahme von Folsäure aus der Nahrung um 70 bis 130 µg bei Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter erhöht [258], tatsächlich dürfte die eingetretene Steigerung höher sein als erwartet [79]. Obwohl das lediglich eine vergleichsweise geringe Menge in Relation zu der Menge des Folsäuresupplements ist, wäre es möglich, dass sowohl durch die Erhöhung des Folatspiegel bei allen Studienteilnehmern als auch durch die Erhöhung des Spitzenwertes in der Interventionsgruppe die Anreicherung einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt hat. Das würde in Übereinstimmung mit einer Beobachtungsstudie besagen, dass das Adenomrisiko nur bei Personen verkehrt proportional ist, die keine Multivitaminpräparate nehmen, einer Gruppe mit einem niedrigeren Folatstatus als Multivitaminkonsumenten [259].

Logan et al. 2008:
kein präventiver Effekt
auf das Adenomrisiko

Eine alternative Erklärung für das erhöhte Risiko für drei und mehr Adenome und weit fortgeschrittene Adenome in der Interventionsgruppe wären unentdeckte frühe Vorstufen in der Dickdarmschleimhaut dieser PatientInnen mit einem erhöhten Adenomrisiko, und dass Folsäure das Wachstum dieser Läsionen anregt. Diese Hypothese wäre konsistent mit den experimentellen Untersuchungen mit Folsäure, die eine Tumorprogression bereits bestehender Tumoren zeigen. Eine 2008 publizierte randomisierte doppelblinde Studie [37] untersuchte ebenfalls den Effekt von Folsäure auf das Wiederauftreten von kolorektalen Adenomen, 0,5 mg Folsäure pro Tag hatte nach drei Jahren keinen präventiven Effekt auf das Adenomrisiko.

**unterschiedliche
Ergebnisse von Folsäure
auf das Kolon
Karzinomrisiko**

Eine Interventionsstudie mit Folsäuresupplementen bei kardiovaskulären Erkrankungen fand keinen protektiven Effekt hinsichtlich des Karzinomrisikos als sekundärem Studienendpunkt. In der Heart Outcome Pre-vention Evaluation (HOPE) 2 Studie [215] war die Einnahme von 2,5 mg Folsäure

nach fünf Jahren mit einem nicht signifikanten 36%ig erhöhten Risiko (RR=1.36, 95% CI 0.89-2.08) für Dickdarmkarzinom unter PatientInnen mit einer Gefäßerkrankung oder einem Diabetes verbunden. Die Aufnahme-Menge durch Nahrungsfolat wurde in der Studie nicht berichtet, ein großer Teil der Studienpopulation ist aus Ländern stammte obligatorischer Folsäure-Anreicherung. In der Norwegian Vitamin (NORVIT) Studie [214] war das Risiko nach drei Jahren für jegliches Karzinom in der Folsäure supplementierten Gruppe (0,8 mg) nicht erhöht gegenüber der Placebogruppe. In Norwegen ist Folsäure-Anreicherung nicht obligatorisch. Das Risiko war erniedrigt bei Vitamin-B6-Einnahme. Die Ergebnisse könnten für den dualen Wirkmechanismus von Folsäure sprechen, geben aber keine definitive Antwort.

In den USA trat mit Jänner 1998 das Gesetz zur obligatorischen Anreicherung von 140 µg Folsäure in 100g Mehl in Kraft [260], in Kanada (150 µg/100 g) mit November 1998 [261]. Als Ergebnis der Anreicherung erhöhte sich der Folsäurespiegel im Plasma erheblich in beiden Ländern [95, 262]. Im National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 hatten 23% der erwachsenen US-Bevölkerung, 43% der Kinder unter fünf Jahren und 38% der älteren Menschen höhere Serum-folatspiegel als 45,3 nmol/L [80]. Ab welcher Höhe ein Serumfolatspiegel als exzessiv hoch einzuschätzen ist und die möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit sind zurzeit unklar. In den USA und Kanada wird die durchschnittliche Folataufnahme, wenn keine Vitaminsupplemente eingenommen werden, mit ~400 µg/Tag geschätzt, ~200 µg/Tag aus natürlich vorkommendem Nahrungsfolat und ~200 µg/Tag als Folsäure aus angereicherten Produkten [107, 108]. Für diejenigen, die täglich Multivitamin-tabletten mit Folsäure nehmen - das sind ungefähr 30-40% der Bevölkerung in den USA und Kanada [263] - wird die tägliche Folataufnahme auf ~800 µg/Tag geschätzt.

In den USA und Kanada kam es zu einem Anstieg der Inzidenz von Dickdarmkarzinomen zu einem Zeitpunkt, der mit der zuerst freiwilligen und später obligatorischen Mehlanreicherung in beiden Ländern zusammenfällt. Die Zahl der Dickdarmkarzinomfälle zeigte in beiden Ländern bis zur zweiten Hälfte der 90er Jahre einen Abwärtstrend, ab 1996 sind die Zahlen in den USA mit einem Gipfel 1998 und ab 1998 in Kanada mit einem Gipfel 2000 angestiegen. Seither zeigt sich ein Abwärtstrend auf höherem Niveau, mit 4 bis 6 zusätzlichen Dickdarmkarzinomfällen pro 100.000 Personen verglichen mit dem früheren Trend.

Ein Artikel aus 2007 [264] stellt die Hypothese auf, dass die zusätzliche Folsäure in der Nahrung im Rahmen der obligatorischen Anreicherung einen Zusammenhang mit einer beschleunigten Transformation von gutartigen zu karzinomatösen Veränderungen haben könnte, allerdings könnte der Anstieg auch zufällig passiert sein. Wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Mehlanreicherung mit Folsäure und dem Anstieg der Inzidenz von Dickdarmkarzinomen bestünde, hätte der Effekt von Folsäure auf die Tumorprogression unmittelbar eintreten müssen, was nicht wahrscheinlich ist. Kolorektale Tumore entwickeln sich aus gutartigen Polypen oder Adenomen [265], ungefähr 25% der Adenome entarten malignen zu einem kolorektalen Karzinom innerhalb von 5 bis 10 Jahren [266]. Normalerweise sind längere Expositionszeiten erforderlich, bevor ein Anstieg von Krebsvorläuferstadien oder Krebs entdeckt werden kann, zumindest von drei Jahren [259]. Im Report des UK Scientific Advisory Committee on Nutrition [267] aus dem Jahr 2006 wird der Trend im Anstieg der Dickdarmkarzinomfälle nicht als Evidenz für einen Zusammenhang

Auswirkungen von obligatorischer Anreicherung in USA und Kanada

zeitgleicher Anstieg der Inzidenz von Dickdarmkarzinomen

Hypothese zum Anstieg von Kolonkarzinomen nicht wahrscheinlich

zwischen Folsäure und einem vermehrten Tumor-wachstum von bereits bestehenden Dickdarmneoplasien gewertet, aber als Grund zur Vorsicht.

bei allen Studien wurde synthetische Folsäure verwendet

Alle Interventionsstudien wurden mit synthetischer Folsäure durchgeführt. Es ist unklar, inwieweit Folsäure durch intestinale Zellen zu 5-methylenetetrahydrofolate methyliert wird [268]. Unmetabolisierte Folsäure kann im Blut ab einer oralen Dosis von 260 μg und höher nachgewiesen werden [267, 269]. In einer Studie [270] fand sich eine negative Korrelation zwischen unmetabolisierter Folsäure im Plasma und der zytotoxischen Aktivität von natürlichen Killer-Zellen, die antitumoral wirken und eine wichtig Rolle im Immunsystem spielen [271, 272]. Allerdings gibt es keinen Beweis für den Zusammenhang zwischen der zytotoxischen Aktivität von natürlichen Killer-Zellen und dem Krebsrisiko.

12.3 Zusammenfassung

höhere Folataufnahme aus der Nahrung möglicherweise mit niedrigerem Kolonkarzinomrisiko assoziiert, Confounding möglich

Das Resultat der Meta-Analyse unterstützt die Hypothese, dass eine höhere Folataufnahme aus der Nahrung mit einem niedrigeren Risiko für kolonrektales Karzinom assoziiert ist, ein Einfluss durch andere Faktoren in der Ernährung kann aber nicht ausgeschlossen werden. Der protektive Effekt ist stärker für Nahrungsfolat alleine als für Gesamtfolat, das ist Folat aus der Nahrung und aus Supplementen. Da Beobachtungsstudien für Störfaktoren nicht adäquat korrigiert sein können, muss der Effekt von Supplementen auf das Karzinomrisiko nicht notwendigerweise infolge einer hohen Folsäureaufnahme aufgetreten sein. Supplemente enthalten neben Folsäure andere Vitamine und Mineralstoffe, die in höherer Dosierung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen können [249].

in Tierversuchen ist höhere Folataufnahme mit niedrigerem Krebsrisiko in gesundem Gewebe und höherem Risiko bei bestehenden Tumoren assoziiert

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass höhere Folsäureaufnahme mit einem niedrigeren Krebsrisiko in gesundem Gewebe und mit einem höheren Krebsrisiko bei bereits bestehenden Tumoren verbunden ist. Beide Effekte zeigen sich bei der vierfachen Dosis der üblichen Folatmenge in der Tiernahrung. Epidemiologische und Interventionsstudien geben Hinweise, dass eine niedrige Folataufnahme (150-300 μg Nahrungsfolat-Äquivalent) und eine Aufnahme von 0.8 μg bis 2.5 mg Folsäuresupplementen das Risiko für Dickdarmkarzinom erhöht im Vergleich zu 300 μg bis 500 μg Nahrungsfolat-Äquivalent. Es ist nicht auszuschließen, dass hohe Dosen Folsäure die Transformation von normalem Zellwachstum zu einem malignen Tumor beschleunigen. Von Belang könnte das bei einer Kombination aus Supplementeneinnahme und Folsäure-Anreicherung sein [273]. Der Effekt von Folsäure auf das Risiko von kolorektalen Tumoren lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen.

12.4 Folsäure und Brustkrebs

prospektive Studien zeigen Verringerung des Brustkrebsrisikos durch Folataufnahme

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen in westlichen Ländern [274]. Ernährungsfaktoren könnten in der Modulation des Risikos eine Rolle spielen, ein Faktor, bei dem eine Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko gezeigt werden konnte, ist Alkohol [275-277]. Alkoholkonsum kann die Absorption und den Metabolismus von Folat negativ beeinflussen [278, 279]. Einige prospektive Studien haben gezeigt,

dass das mit Alkohol assoziierte erhöhte Brustkrebsrisiko durch eine adäquate Folataufnahme reduziert werden könnte [280-282].

Die Einschlusskriterien bezüglich Brustkrebs wurden wie folgt festgelegt: Beeinflusst Folsäure-Supplementation oder Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittel bei prämenopausalen oder postmenopausalen Frauen die Inzidenz von Brustkrebs.

Nach den Inklusionskriterien wurden zwei Meta-Analysen eingeschlossen.

Die Meta-Analyse von Lewis et al. [283] hat 13 Fall-Kontroll-Studien und 9 Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Folsäureaufnahme bzw. Blutfolatspiegel ausgewertet. Die Meta-Analyse schließt sowohl Studien mit ausschließlich über Lebensmittel zugeführter Folsäure, Studien mit Folsäure-Anreicherung und Studien mit Folsäuresupplementierung ein. Eine rezente schwedische Kohortenstudie, die in den Meta-Analysen noch nicht berücksichtigt war, wurde in die Beurteilung mit eingeschlossen [284].

Das Effektmaß für die Assoziation von Folsäure-Supplementation verglichen mit keiner Supplementation auf das Brustkrebsrisiko ist für die zwei Fall-Kontroll-Studien [285, 286] eine OR von 0.97 (95% CI = 0.85 - 1.11) [283]; das Effektmaß der drei Kohortenstudien [280, 282, 287] ist für die Supplementation ein RR von 1.00 (95% CI = 0.86 - 1.17) [283]. Nur diese Studien zeigen entweder die Rohdaten oder das RR für Frauen, die Folsäuresupplemente eingenommen haben, im Vergleich zu jenen, die keine derartigen Supplemente einnahmen. Die Autoren haben das Effektmaß für eine Steigerung des Nahrungsfolats um 100 µg mit einer OR aus den Fall-Kontroll-Studien von 0.91 (95% CI = 0.87 - 0.96) und RR aus den Kohortenstudien von 0.99 (95% CI = 0.98 - 1.01) berechnet. Es wurde eine starke Heterogenität zwischen den Studien festgestellt. Eine Analyse zeigte, dass das Effektmaß stark von der Studiengröße abhängig ist.

In der Meta-Analyse von Larsson et al. [288] wurden 14 Fall-Kontroll-Studien und 9 prospektive Kohortenstudien inkludiert. Die Autoren haben das Effektmaß für eine Erhöhung der Gesamtfolsäurezufuhr von 200 µg/Tag berechnet. Für die Fall-Kontroll-Studien ergab dies eine OR von 0.93 (95% CI = 0.81 - 1.07), für die Kohortenstudien ein RR von 1.01 (95% CI = 0.97 to 1.05). Zwei Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien gaben einen Hinweis darauf, dass hohe Folsäureaufnahmen mit einem niedrigerem Brustkrebsrisiko bei Frauen mit moderatem Alkoholkonsum assoziiert sein könnte.

Bei der Analyse in Bezug auf den menopausalen Status konnten die Autoren einen stärkeren inversen Zusammenhang bei postmenopausalen Frauen feststellen. Unter den prämenopausalen Frauen zeigen die Kohortenstudien sogar einen nicht signifikanten Anstieg des Brustkrebs-risikos, wobei diese Daten nur auf 2 Studien [289, 290] zurückzuführen sind [288].

**Einschlusskriterien:
Frauen prä- und
postmenopausal**

**Studien zum
Zusammenhang
zwischen Brustkrebs
und Folsäureaufnahme**

**Effektmaße der
eingeschlossenen
Studien – von der
Studiengröße abhängig**

**Larsson et al. 2007:
Hinweis auf niedrigeres
Brustkrebsrisiko bei
Folsäureaufnahmen und
moderatem Alkohol-
konsum**

**Zusammenhang stärker
bei postmenopausalen
Frauen**

Tabelle 12.4-1: Systematic Reviews Folic acid and risk of breast cancer

Author/Year	Larsson SC 2007 [291]
Research question	folate intake and levels in relation to risk of breast cancer
Method	
Literature search	
Time period	January 1, 1966, through November 1, 2006
Information Sources	MEDLINE
Quality assessment	not reported
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	9 cohort studies, 14 case control studies
Study design	prospective cohort study, case control study
Relevant references	Rohan 2000 [292], Sellers 2001 [293], Baglietto 2005 [281], Tjønneland 2006 [294], Stolzenberg-Solomon 2006 [295], Cho 2003 [296], Feigelson 2003 [297], Lajous 2006 [298], Zhang 1999 [299], Graham 1991 [300], Freudenheim 1996 [301], Thorand 1998 [302], Potischman 1999 [303], Ronco 1999 [304], Negri 2000 [305], Levi 2001 [306], Shrubsole 2001 [307], Sharp 2002 [308], Zhu 2003 [285], Adzersen 2003 [309], Chen 2005 [286], Lajous 2006 [298], Chou 2006 [310]
Results	
Findings	Folate intake in increments of 200 µg/day was not associated with the risk of breast cancer in prospective studies: RR = 1.01, 95% CI = 0.97 to 1.05 for total folate , but was statistically significantly inversely associated with risk in case control studies: OR = 0.93, 95% CI = 0.81 to 1.07 for total folate
Main conclusion of review	No clear support for an overall relationship between folate intake or blood folate levels and breast cancer risk was found
Comments	
	Chance of missed articles due to search in only one database.
Author/Year	Lewis SJ 2006 [311]
Research question	folate intake or biomarkers of folate levels and breast cancer
Method	
Literature search	
Time period	till May 31, 2006
Information Sources	Medline and ISI Web of knowledge databases
Quality assessment	not reported
Synthesis of information	meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	13 case control studies, 9 cohort studies
Study design	prospective cohort study, case control study
Relevant references	Graham 1991 [300], Freudenheim 1996 [301], Thorand 1998 [302], Potischman 1999 [303], Ronco 1999 [304], Negri 2000 [305], Levi 2001 [306], Shrubsole 2001 [307], Sharp 2002 [308], Adzersen 2003 [309], Zhu 2003 [285], Chen 2004 [88], Lajous 2006 [298], Zhang 1999 [299], Rohan 2000 [292], Sellers 2001 [293], Feigelson 2003 [297], Cho 2003 [289], Le Marchand 2004, Baglietto 2005 [281], Tjønneland 2005, Stolzenberg-Solomon 2006 [295]

Results	
Findings	Summary OR of 0.91 (95% CI = 0.87 to 0.96) from the case control studies and a summary RR of 0.99 (95% CI = 0.98 to 1.01) from the cohort studies for a 100- µ g/d increase in dietary folate intake. Summary OR for the association of folate supplementation compared with no folate supplementation with breast cancer risk from case-control studies (two) was 0.97 (95% CI = 0.85 to 1.11); summary RR for supplementation from three cohort studies was 1.00 (95% CI = 0.86 to 1.17).
Main conclusion of review	no consistent or reliable evidence from the cohort studies included in our systematic review of an association between dietary folate intake and the risk of breast cancer, whereas the case control studies showed a risk reduction associated with dietary folate intake.
Comments	
	Total folate is calculated: dietary folate + supplements, different bioavailability of food folate and folate from supplements is not considered

Die inkludierten Studien von Lewis et al. [283] und Larsson et al. [288] unterscheiden sich in zwei Kohortenstudien [312, 313] und in einer Fall-Kontroll-Studie [310].

Bei den vorliegenden Meta-Analysen muss berücksichtigt werden, dass die Angaben für „total folat (TF)“ nicht die höhere Bioverfügbarkeit von synthetischer Folsäure mitberücksichtigt. So entspricht beispielsweise die in Sellers et al. [280] angegebene geschätzte durchschnittliche Gesamtfolataufnahme von 351 µg umgerechnet 408 µg Folat-Äquivalent [280].

Studien mit hohen Folsäure-Dosen finden ein erhöhtes Krebsrisiko. In einer amerikanischen Studie [287] war eine hohe Folsäuredosis von mehr als 835 µg/Tag als Folge einer exzessiven Supplementeneinnahme mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden, verglichen mit einer Supplement-einnahme entsprechend der RDA (recommended dietary allowance). In einer britischen prospektiven Doppelblindstudie über den Effekt einer Folsäuresupplementierung erhielten Frauen entweder 0,2 mg oder 5 mg Folsäure während der Schwangerschaft im Zeitraum von 1966 bis 1967. Bei den Teilnehmerinnen wurde bei einer Nachuntersuchung 25 Jahre später ein zwar nicht signifikantes, aber höheres Mortalitätsrisiko an Brustkrebs in der hochdosierten Gruppe festgestellt (RR 2.02, 95% CI, 0.88 -4.72) [314].

Zwei Kohortenstudien aus Schweden und Frankreich zeigen ein höheres Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen bei einer niedrigen Folsäureaufnahme. In der schwedischen Studie wurden eine niedrige Folsäureaufnahme mit 153 µg Nahrungsfolat (Median) bzw. 160 µg Folsäure-Äquivalent (inkl. Folsäuresupplemente) und eine hohe Folsäureaufnahme mit 302 µg Nahrungsfolat bzw. 582 µg Folsäure-Äquivalent definiert [284]. Die Folsäureaufnahme in der französischen Studie war 296 versus 522 µg Nahrungsfolat (= Folsäure-Äquivalent, da Supplemente ausgeschlossen wurden) [312].

Alkohol kann die Folatabsorption und den Folatstoffwechsel beeinflussen und könnte daher den Folsäurebedarf erhöhen [315]. Dadurch könnten Frauen, die regelmäßig alkoholische Getränke konsumieren, mehr von einer Folsäure-Anreicherung profitieren. In einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer positiven Familienanamnese bezüglich Brustkrebs durch hohe Folsäureaufnahmen und das Vermeiden von Alkohol kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr haben [316].

**...höhere Bio -
verfügbarkeit nicht
berücksichtigt**

**Stolzenberg-Solomon et
al. 2006:
erhöhtes Krebsrisiko bei
hohen Folsäure-Dosen**

**höheres Brustkrebsrisiko
bei postmenopausalen
Frauen mit niedriger
Folataufnahme**

**Alkohol beeinflusst den
Folatstoffwechsel**

Zhang et al. 2008:
bei Frauen mit
kardiovaskulären
Risikofaktoren kein
Unterschied für das
Krebsrisiko durch Folat

Die nach der Literatursuche publizierte, doppelblind placebo-kontrollierte randomisierte Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WAFACS, [317]) untersuchte den Effekt von 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B6 und 1mg Vitamin B12 hinsichtlich Sekundärprävention auf kardiovaskuläre Erkrankungen und auf das Krebsrisiko. Im Hinblick auf das Krebsrisiko insgesamt sowie auf das Risiko von Brustkrebs oder kolorektalem Karzinom zeigt sich kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe. Die in die Studie inkludierten Frauen aus Gesundheitsberufen waren älter als 42 Jahre, hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung oder zumindest drei kardiovaskuläre Risikofaktoren. In der Subgruppe der Frauen, die bei Studienbeginn über 65 Jahre waren, findet sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Krebs insgesamt und für Brustkrebs (HR 0,75; 95% CI, 0,75 -0,99 resp. HR 0,62; 95%CI 0,4-0,98). Die Studie zeigt nach 7,3 Jahren und unter obligatorischer Folsäure-Anreicherung keine Erhöhung des Krebsrisikos bei Frauen mit einer höheren Einnahme von Folat in Kombination mit Vitamin B6 und B12 oder Multivitaminen. Möglicherweise besteht ein Benefit für Frauen älter als 65 Jahre, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses Resultat einer Subgruppenanalyse durch Zufall entstanden ist.

12.5 Zusammenfassung

kein eindeutiger
Zusammenhang
zwischen der Folsäure-
Aufnahme und dem
Brustkrebsrisiko

Die zwei eingeschlossenen Meta-Analysen finden keinen eindeutigen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen der Folsäure-Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko. Es wurden unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Kohortenstudien und den Fall-Kontroll-Studien gefunden. Die Fall-Kontroll-Studien zeigen eher einen inversen Zusammenhang zwischen der Brustkrebsentstehung und einer niedrigen Folsäurezufuhr, der auf die Studiengröße und einem - bei Fall-Kontroll-Studien häufig vorkommen - Recall-Bias zurückzuführen sein könnte.

möglicherweise dualer
Effekt bei der
Tumorentwicklung

In Einklang mit der Hypothese eines dualen Effekts bei der Tumorentwicklung gibt es Hinweise, dass eine hohe Folatzufuhr bei prämenopausalen Frauen bzw. Frauen, die während der Schwangerschaft hochdosierte Folsäuresupplemente einnahmen, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben.

rezente Studie bestätigt
dieses Vermutung nicht

Im Gegensatz zu der Hypothese eines dualen Effekts stehen die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie, die keinen Effekt einer Kombination von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 und einer höheren Folsäure-Einnahme durch Folsäure-Anreicherung auf das Brustkrebsrisiko zeigt, möglicherweise besteht sogar ein Benefit für Frauen älter als 65 Jahre.

höhere
Folsäureaufnahme von
Vorteil bei
Alkoholkonsum

Frauen, die regelmäßig Alkohol konsumieren, und Frauen mit einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese dürften von hohen Folsäureaufnahmen profitieren.

Die Ergebnisse aus den epidemiologischen Studien zum Zusammenhang Folat und Brustkrebs sind inkonsistent [288].

Tabelle 12.5-1: In Reviews included case-control studies examining folate intake and levels in relation to risk of breast cancer

Author/year	Country	Source	Study design	Age range of study participants	Sample size (cases)	(controls)	Menopausal status	Exposure	OR, RR, or HR (95% CI)	OR adjusted (Larsson 2007)	Comments
Graham 1991 [300]	United States	New York	case-control	41-85y	439	494	postmenopausal	DF: ≥ 451 vs. ≤ 289 $\mu\text{g}/\text{day}$	0.70 (0.48; 1.02)		
Freudenheim 1996 [301]	United States	New York	case-control	40-50y	297	311	premenopausal	DF: ≥ 460 vs. ≤ 304 $\mu\text{g}/\text{day}$	0.50 (0.31; 0.82)	0.76 (0.43; 1.37)	additional adjustment (Larsson 07): total vegetables
Thorand 1998 [302]	Germany	EURAMIC	case-control	38-80y	43	106	postmenopausal	DF: ≥ 262 vs. ≤ 182 $\mu\text{g}/\text{day}$	1.14 (0.73; 1.79)		
Potischman 1999 [303]	United States	United States	case-control	20-44y	568	1451	premenopausal	DF: ≥ 327 vs. <173 $\mu\text{g}/\text{day}$ TF: ≥ 613 vs. <213 $\mu\text{g}/\text{day}$	0.89 (0.7; 1.2) 1.11 (0.8 to 1.5)		
Ronco 1999 [304]	Uruguay	Montevideo	case-control	20-89y	400	405	pre- and postmenopausal (66% post)	DF: ≥ 207 vs. <132 $\mu\text{g}/\text{day}$	0.70 (0.46; 1.07)	0.98 (0.60; 1.59)	additional adjustment (Larsson 07): total vegetables; no association between folate and breast cancer with menopausal status
Negri 2000 [305]	Italy	Italy	case-control	20-74y	2569	2588	pre- and postmenopausal	DF: highest vs. lowest quintile	0.73 (0.60 to 0.88) pre: 0.53 (0.33; 0.85) post: 0.98 (0.93; 1.03)	pre: 0.57 (0.41 to 0.78) post: 0.79 (0.62 to 0.99)	additional adjustment (Larsson 07): not reported

Author/year	Country	Source	Study design	Age range of study participants	Sample size (cases)	(controls)	Menopausal status	Exposure	OR, RR, or HR (95% CI)	OR adjusted (Larsson 2007)	Comments
Levi 2001 [306]	Switzerland	Vaud	case-control	23-74y	289	442	pre- and postmenopausal	DF: 359 vs. 189 µg/day DF: per 170 µg/day DF: per 170 µg/day	0.45 (0.27; 0.74) pre: 0.63 (0.30 to 1.32) post: 0.55 (0.35 to 0.86)		
Shrubsole 2001 [308]	China	Shanghai Breast Cancer Study	case-control	25-64y	1321	1382	pre- and postmenopausal (66% pre)	DF: >345 vs. <194 µg/day	0.62 (0.46; 0.82) pre: 0.78 (0.56; 1.07) post: 0.66 (0.44; 0.99)		OR adjusted for fruit and vegetable intake and animal food intake
Sharp 2002 [308]	United Kingdom (Scotland)	Aberdeen	case-control	50-69y	62	66	postmenopausal	DF: >303 vs. <255 µg/day	0.49 (0.20; 1.20)		
Zhu 2003 [285] (published in Larsson 2007)* data differ from Lewis	United States	African American women in Tennessee	case-control	20-64y	304	305	pre- and postmenopausal	DF: >612 vs. <326 µg/day /		0.58 (0.25; 1.38)	The odds ratio (and its 95% confidence interval) was obtained by pooling the ORs from stratified analysis by methylation status of the estrogen receptor genes. OR is converted; the original one was for comparison of low versus high folate intake.
Zhu 2003 [285] (published in Lewis 2006)* data differ from Larsson	United States	African American women in Tennessee	case-control	20-64y	288	291	pre- and postmenopausal	DF: >443,9 µg/d vs £443,9 µg/d	0.85 (0.61; 1.2)		Calculation of Lewis 2006

Risiko von Brustkrebs und Dickdarmkrebs

Author/year	Country	Source	Study design	Age range of study participants	Sample size (cases)	(controls)	Menopausal status	Exposure	OR, RR, or HR (95% CI)	OR adjusted (Larsson 2007)	Comments
Adzersen 2003 [309]	Germany	Germany	case-control	25-75y	310	353	pre- and postmenopausal (~55%post)	DF: >147 vs. <77 µg/day	0.47 (0.25; 0.88)		ORs by strata of menopausal status were not provided in the article.
Chen 2005 [286]	United States	Long Island Breast Cancer Study	case-control	20-98y	1481	1518	pre- and postmenopausal	DF: >356 vs. ≤ 159 µg/day TF: >722 vs. ≤ 208 µg/day	0.85 (0.64; 1.14) 0.95 (0.74; 1.22)		ORs by strata of menopausal status were not provided in the article.
Lajous 2006 [298]	Mexico	Mexico City	case-control	18-87y	475	1391	pre- and postmenopausal	DF: 454 vs. 224 µg/day / 5th-95th percetnile = 132 - 604 µg/d	0.64 (0.45; 0.90) pre: 0.73 (0.42; 1.27) post: 0.55 (0.35; 0.86)		
Chou 2006 [310]	Taiwan	Taiwan	case-control	20-80y	135	264	not reported	TF: >507 vs. <335 µg/day	0.51 (0.30; 0.87)		
					total	total					
					8981	11367					

Table 12.5-2: Single cohort study examining folate intake and levels in relation to risk of breast cancer

Author/year	Country	Source	Study design	Age range of study participants	Sample size (cases)	Control subjects	Menopausal status	Exposure	OR, RR, or HR (95% CI)	Comments
Ericson 2007 [318]	Sweden	MDC Study, Malmö; 1991-2003	prospective cohort	> 50y	392	11307	postmenopausal	DF: 153 µg vs. 302 µg DFE (inkl. supplements): 160 µg vs. 582 µg	DF: HR: 0.56 (0.35, 0.90); P=0.02; TF: HR: 0.56; (0.34, 0.9) P=0.006; DFE: HR: 0.59; (0.36, 0.97) P=0.01	

13 Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels durch Folsäure-Anreicherung

Cobalamin liegt in der Nahrung in freier und gebundener Form vor. Es kommt hauptsächlich in tierischen Lebensmitteln wie Fleisch, Fisch, Eiern und Milchprodukten vor. Pflanzliche Lebensmittel enthalten nur Spuren an Vitamin B12.

Ein möglicher Vorteil der Folsäure-Anreicherung von Grundnahrungsmitteln wie Mehl liegt darin, dass eine höhere Folsäureaufnahme ohne Änderung der Essensgewohnheit möglich wird. Sie könnte aber einen Nachteil darstellen für diejenigen, die keiner zusätzlichen Folsäureaufnahme bedürfen, und für diejenigen, für die eine zusätzliche Folsäureaufnahme sogar eine Gefährdung darstellt. Von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit einer höheren Folsäurezufuhr ist die Frage, ob der durch Folsäuregabe hervorgerufene Anstieg der Retikulozyten einen Vitamin-B12-Mangel maskieren kann und damit die Behandlung der neurologischen Folgen des Mangels verzögern könnte. Ein diagnostisch wichtiges klinisches Zeichen eines Vitamin-B12-Mangels ist die makrozytäre, hyperchrome Anämie, sogenannte perniziöse Anämie, die durch reduzierte Erythrozytenzahl und übergroße und hämoglobinreiche Erythrozyten gekennzeichnet ist [319].

Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob sich unter Folsäuregabe die neurologischen Symptome verschlechtern. Eine Akzeleration der Verschlechterung der neurologischen Symptome kann zu irreversiblen Spätschäden wie Rückenmarkschädigungen, neurologischen Ausfällen und psychiatrischen Störungen führen [320-322].

Vorkommen von Cobalamin

Vorteil von Folsäure-Anreicherung steht einer möglichen Gefährdung für manche Bevölkerungsgruppen gegenüber

neurologische Symptome könnten sich verschlechtern

13.1 Vitamin-B12-Resorption

Im Magen wird Vitamin B12 unter dem Einfluss von Magensäure und Pepsin, im oberen Dünndarm durch das Pankreasenzym Trypsin aus der Bindung gelöst und an das Protein Haptocorrin und an den aus der Magenschleimhaut sezernierten Intrinsic Factor gebunden. Der Intrinsic Faktor, ein spezielles Glykoprotein, wird von den Belegzellen des Magens produziert. Im unteren Dünndarmabschnitt wird Vitamin B12 dann durch spezifische Rezeptoren in die Blutbahn aufgenommen. Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu Beeinträchtigungen der für die optimale Vitamin-B12-Resorption genannten Voraussetzungen. Weitere Gründe für einen Cobalaminmangel können eine Magenresektion, eine chronische Helicobacter Pylori-Infektion, die Einnahme von Biguaniden wie Metformin oder eine unzureichende Cobalamin Aufnahme durch eine vegane Ernährung sein [3, 5, 321].

Unabhängig vom Intrinsic Factor kann Vitamin B12 auch durch einen unspezifischen Mechanismus über den Magen-Darm-Trakt in das Blut aufgenommen werden. Hierzu sind jedoch sehr hohe Dosen erforderlich, da so nur 1% des aufgenommenen Cobalamins resorbiert wird [3, 321].

Metabolisierung von Vitamin B12

hohe Dosen werden auch über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen

13.2 Vitamin-B12-Mangel

durch Mangel an verschiedenen Folat-Verbindungen übergroße rote Blutkörperchen im Knochenmark

Beim Vitamin-B12-Mangel ist die Synthese von Methionin aus Homocystein eingeschränkt. Dadurch wird vermehrt das Ausgangsprodukt dieses Stoffwechsels 5-MTHF zu Lasten der anderen Folat-Verbindungen gebildet. Es entsteht im Organismus ein Mangel an den übrigen Folat-Verbindungen (10-Formyl-THF, 5,10-Methenyl-THF, 5,10-Methylen-THF), wodurch es zu Störungen der Purinsynthese und damit der Zellbildung kommt. Durch den Mangel von 5,10-Methylen-THF kommt es zur Störung der DNA-Synthese, wodurch im Rückenmark charakteristische, übernormalgroße rote Blutkörperchen gebildet werden. Man spricht von der megaloblastischen Anämie als identisches Zeichen des Vitamin-B12-Mangels und des Folsäuremangels [323].

irreversible Degeneration von Rückenmarksbezirken

Eine schwerwiegende, nicht reversible Folge des Vitamin-B12-Mangels, aber nicht des Folsäuremangels, ist die Degeneration bestimmter Rückenmarksbezirke (funiculäre Myelose), die zu Dauerschäden des Nervensystems führen kann. Zu diesen kommt es, weil auch trotz einer Folsäuresupplementierung unter einem Vitamin-B12-Mangel Methionin als Ausgangsprodukt im Methylierungsstoffwechsel des Nervensystems fehlt [5, 321]. Die Theorie, dass eine Störung der Methylmalonyl-CoA-Mutase-Reaktion Ursache für die funiculäre Myelose sei, wird heute als unwahrscheinlich angesehen [324].

Schädigung des Rückenmarks durch Folsäuresupplementierung lange unbemerkt

Durch eine alleinige Folsäure-Gabe kann die megaloblastische Anämie beseitigt werden, nicht jedoch die Degeneration des Rückenmarks. Da die Schädigung des Rückenmarks durch eine Folsäuresupplementierung lange unbemerkt fortschreiten kann, spricht man in diesem Fall von einer „Maskierung des Vitamin-B12-Mangels“.

13.2.1 Epidemiologie und Bestimmung

unterschiedliche Prävalenz für niedrigen Vitamin-B12-Spiegel in USA - Europa, bei Männern - Frauen

Niedrige Vitamin-B12-Spiegel finden sich in 10 bis 15% der Über-60-Jährigen [325, 326]. Die Prävalenz variiert mit dem Geschlecht und der ethnischen Zugehörigkeit, niedrige Vitamin-B12-Spiegel sind häufiger in Europa als in den USA [327-329], und ältere Männer sind häufiger betroffen als ältere Frauen. Niedrige Vitamin-B12-Spiegel sind aber nicht notwendigerweise Ausdruck eines metabolisch bedeutsamen Vitamin-B12-Mangels. Kriterien eines metabolisch bedeutsamen Vitamin-B12-Mangels werden unterschiedlich angegeben, Schätzungen der Prävalenz schwanken zwischen 3 und 14,5% [330].

Identifikation von Vitamin-B12-Mangel über Holotranscobalamin

Die Identifikation eines Vitamin-B12-Mangels stellt ein Problem dar. Der Vitamin-B12-Spiegel im Serum ist nicht aussagekräftig für den Vitamin-B12-Status in den verschiedenen Geweben. Weiters ist heute noch nicht klar, wie weit der Vitamin-B12-Mangel fortgeschritten sein muss, damit es zu neurologischen Schädigungen kommt [321]. Es zirkulieren im Blut drei verschiedene Plasmaproteine, die Vitamin B12 binden. Das Holotranscobalamin II (TC II) dürfte der beste Indikator für den Vitamin-B12-Status sein, mit dem auch schon frühe Stadien eines Mangels entdeckt werden können [330].

13.2.2 Risikobewertung von Folsäuresupplementierung und Vitamin-B12-Mangel

Zu dem Phänomen der Folsäuresupplementierung und der durch Vitamin-B12-Maskierung auftretenden neurologischen Störungen gibt es Einzelfallbeschreibungen und Tierstudien mit Affen und Flughunden, die diese Theorie unterstützen [23].

Das IOM (1998) hat 30 Publikationen mit Fallbeschreibungen von insgesamt 284 Patienten mit Vitamin-B12-Mangel und Folsäure-Supplementation identifiziert. Bei oraler Folsäure-Supplementation von 5 mg/d und darüber wurden über 100 Fälle dokumentiert, die neurologische **Komplikationen entwickelten oder bei denen sie sich verschlechterten.** [23].

Bei Folsäuredosen unter 5 mg (0,33 – 2,5 mg) konnten nur acht gut dokumentierte Fälle mit neurologischen Störungen identifiziert werden. Aus diesen Daten wurde der **Lowest Observed Effect Level¹⁸** mit 5 mg festgelegt. Auf Grund fehlender kontrollierter Daten über die Dosis-Wirkungsbeziehung, auf Grund der Schwere der neurologischen Komplikationen und weil der **LOAEL** anstelle eines **No Observed Adverse Effect Level¹⁹** zugrunde lag, wurde ein relativ großer Unsicherheitsfaktor²⁰ von 5 zur Bestimmung des **Upper Levels²¹** gewählt. [18].

Zur Fragestellung der Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels durch Folsäuregabe in der Allgemeinbevölkerung oder bei älteren Menschen mit Vitamin-B12-Mangel hinsichtlich einer möglichen Verzögerung der Diagnosestellung des Vitamin-B12-Mangels und klinisch relevanter Folgen, vor allem neurologischer Komplikationen, konnte keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert werden. Vier Studien [96, 98, 323] wurden identifiziert, die eine mögliche Vitamin-B12-Maskierung nach Einführung einer verpflichtenden Folsäure-Anreicherung anhand der Anämiehäufigkeit untersuchen.

In einer chilenischen Beobachtungsstudie mit 108 älteren Menschen konnte gezeigt werden, dass die Folsäurespiegel nach der Folsäure-Anreicherung signifikant anstiegen (16.2 +/-6.2 to 32.7 +/-7.1 nmol/L, $p < 0.001$), die Homocysteinwerte signifikant abfielen (12.95 +/-3.7 to 11.43 +/-3.6 mol/L, $P < 0.001$) und die Vitamin-B12-Werte unverändert blieben. Die einzigen hämatologischen Änderungen zeigten sich in einem leichten, aber signifikanten Anstieg des MCV [96].

Eine kanadische Studie an 15 664 Probanden zwischen 1996 und 2000 zeigte einen Anstieg der Serum-Folsäure um 64% und des Serum-Cobalamins um 7%. Die Prävalenz eines Folsäuremangels sank von 6,3% auf 0,88%, jene eines Vitamin-B12-Mangels sank von 12,4% auf 9,7%. Auffällig war ein vermehrtes Auftreten von supraphysiologischen Folsäurewerten in Kombination mit verminderten Vitamin-B12-Spiegeln [98].

Tierstudien zur Vitamin-B12-Maskierung

30 Publikationen mit Fallbeschreibungen

Festlegung des Lowest Observed Effect Levels und des Upper Levels

eine systematische Übersichtsarbeit zur Vitamin-B12-Maskierung

Hirsch et al. 2002: Homocysteinwerte fielen nach Anreicherung ab, Vitamin-B12 unverändert

Ray et al. 2003: vermehrt supraphysiologische Folsäurewerten und verminderter Vitamin-B12-Spiegel

¹⁸ LOAEL: Niedrigste Dosis eines verabreichten Stoffes, bei der noch Wirkungen beobachtet wurden

¹⁹ NOAEL Höchste Dosis eines Stoffes, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Schädigungen hinterlässt

²⁰ Uncertainty Factor (UF)

²¹ UL of folic acid intake considered to be safe (1mg/day for adults)

<p>Mills et al. 2003: gleichbleibende Anämiehäufigkeit bei Vitamin-B12-Mangel</p>	<p>Mills et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von Blutbefunden keine signifikante Änderung der Anämiehäufigkeit unter Menschen (hauptsächlich Afroamerikanern) mit Vitamin-B12-Mangel. Bei einer Untergruppe wurde auch das SMA gemessen (n=260), davon hatten 47% erhöhte SMA-Werte bei niedrigen Serum-Vitamin-B12-Werten. Die Anämiehäufigkeit blieb auch in dieser Gruppe nach der Einführung der Folsäure-Anreicherung gleich [331].</p>
<p>Wykoff & Ganji 2007: weniger Makrozytose nach der Folsäure- Anreicherung</p>	<p>Eine retrospektive amerikanische Analyse von 633 Blutbefunden im Zeitraum zwischen 1995 und 2004 untersuchte die hämatologischen Auswirkungen von Probanden mit einem Vitamin-B12-Mangel (<258 pmol/L) vor, während und nach der verpflichtenden Folsäure-Anreicherung. Das MCV war nach der Folsäure-Anreicherung signifikant niedriger (88.6 fL) als vorher (94.4 fL; P < 0.001) und auch während der Einführung (90.6 fL; P=0.007). Das Risiko für das Ausbleiben einer Makrozytose bei Vitamin-B12-Mangel stieg nach der Folsäure-Anreicherung signifikant an (OR=3.0, p<0,001) [323].</p>
<p>Untersuchung der Anämiehäufigkeit vor, während und nach der Einführung der Folsäure-Anreicherung: danach häufiger hohe Folsäurewerte kombiniert mit einem Vitamin-B12-Mangel</p>	<p>Alle vier Arbeiten untersuchen die Anämiehäufigkeit vor, während und nach der Einführung einer verpflichtenden Folsäure-Anreicherung von Getreideprodukten. Die untersuchten Populationen unterscheiden sich im Alter, in der ethnischen Herkunft und im Vitamin-B12-Spiegel. Nur die Studie aus 2007 zeigte eine Anämie-Reduktion nach der Folsäure-Anreicherung bei Menschen mit Vitamin-B12-Mangel. Diese könnte ein Hinweis für die Maskierung des Vitamin-B12-Mangels, aber auch auf die Aufhebung des Folsäuremangels sein [323]. Hirsch et al. zeigte im Gegensatz dazu einen Anstieg der Anämiehäufigkeit nach der Anreicherung. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Makrozytose und dem Vitamin-B12-Spiegel wurde nicht untersucht. Der Anstieg der Anämiefälle könnte auf einen Vitamin-B12-Mangel hinweisen [96, 323]. Beachtenswert scheint das zwar seltene, aber nach der Einführung der verpflichtenden Folsäure-Anreicherung viel häufiger auftretende Phänomen von sehr hohen Folsäurewerten (> 95 Perzentile) kombiniert mit einem Vitamin-B12-Mangel [98].</p>
<p>Maskierung von Vitamin-B12-Mangel und neurologische Störungen unwahr- scheinlich</p>	<p>Auf Grund der derzeitigen Datenlage ist eine Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels unter einer Folsäure-Anreicherung unwahrscheinlich. Eine Entwicklung von neurologischen Störungen unter Folsäuremengen von < 1000 µg (UL) erscheint ebenfalls unwahrscheinlich. Anhand der Studienlage lässt sich aber keine endgültige Aussage treffen.</p>

Tabelle 13.2-1: Single Studies cobalamin deficiency and folic acid food fortification

Author, Year	Study type	Country	Participants	Interventions	N	Results	Comments
Hirsch 2002 [101]	prospective study	Chile	elderly (>70y)	fortification: 220 µg of synthetic folic acid/100 g of wheat flour = 410 µg folic acid/d	108	MCV: prefortification: 89.6 +/-4.7; postfortification: 90.6 +/-4.4 fL; p= 0.001 serum folate levels: prefortification 16.2 +/- 6.2 nmol/L; postfortification 32.7 +/-7.1 nmol/L; p < 0.001 homocysteine levels: prefortification: 12.95 +/-3.7 mol/L; postfortification: 11.43 +/-3.6 mol/L p < 0.001 vitamin B12 levels were unchanged hyperhomocysteinemia: prefortification: 31%; postfortification: 17% p=0.033	
Wyckoff 2007 [332]	retrospective study	United States	individuals with low serum vitamin B12 (< 258 pmol/L)	fortification: 140 µg/100 g food increase the dietary intake of folic acid in individuals by 70-130 µg/d	633 pref.: n=86, perif.: n=138 postf.: n=409	MCV: postfortification: 88.6 fL; prefortification: 94.4 fL; p<0.001; perifortification: 90.6 fL; p=0.007 Absence of macrocytosis (MCV < 96,7 fL) (undiagnosed vitamin B12 deficiency) perifortification: OR=2.5 (1.3, 4.8); postfortification: OR=3.0 (1.7, 5.2) p<0,001	Subjects with low serum vitamin B12 were likely to be without macrocytosis in the postfortification period.
Ray 2003 [98]	retrospective cross sectional study	Canada	elderly (>65y)	fortification: 200 µg additional folic acid /d	pref.: n=4572 postf.: n=11092	mean serum folate: prefortification: 14,8 nmol/L; postfortification: 24,2 nmol/L p<0,001 mean serum cobalamin: prefortification: 280 pmol/L; postfortification: 300 pmol/L prevalence of folate deficiency: prefortification: 6,3%; postfortification: 0,88% PR* 0,78; (0,71-0,86)	The prevalence of supraphysiological serum folate status, in combination with a normal serum B12 level was 10,6% and 19,1% respectively (PR 1.8, 95% CI 1.4, 2.2). The prevalence of combined B12 insufficiency and supraphysiological concentrations of serum folate (> 45nmol/L) was increasing from 0.09% pre-fortification to 0.61% post (PR 7.0, 95% CI 2.6, 19.2)
Mills 2003 [331]	retrospective study	United States	individuals with low serum vitamin B12 (< 258 pmol/L), mainly African Americans	fortification: 140 µg/100 g grain; the amount of folic acid being added to food is >50% more	1573	Anemia (hematocrit values of <38.6, MCV > 96,7 fL): prefortification: 39.2%; perifortification: 45.5%; postfortification: 37,6% no differences between the age groups, age-adjusted OR=1 (0.88, 1,13)	The subjects with an elevated MMA concentration had a significantly (P = 0.04) lower mean (± SD) vitamin B12 concentration than did those with a normal MMA concentration (175.3 ± 47.9 compared with 186.7 ± 40.5 pmol/L). The subjects with an elevated MMA concentration were also significantly older (70.0 ± 12.0 compared with 63.6 ± 13.3 y, P < 0.0001).

Tabelle 13.2-2: Institute of Medicine 1998; Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients

Dose and Duration of Oral Folate Administration and the Occurrence of Neurological Manifestations in Patients with Pernicious Anemia					
NOTE: All studies except Allen et al. (1990) were conducted before folate was added to any foods as a fortificant. In most of the case reports for which hematological status was reported, some degree of hematological improvement occurred. Studies are presented in increasing order by dose. When different doses were reported within a study, there is more than one entry for that study. Case reports that covered hematological rather than neurologic effects were excluded, namely, Alperin (1966), Heinle and Welch (1947), Herbert (1963), Reisner and Weiner (1952), Ritz et al. (1951), Sheehy et al. (1961), and Thirkette et al. (1964). The exception was the study by Allen et al. (1990), in which the subjects were vitamin B12 deficient but did not have pernicious anemia.					
Study	Number of Subjects	Dose (mg/d)	Duration	Occurrence of Neurological Manifestations*	Comments
Crosby 1960 [333]	1	0.35	2 y	1 of 1	
Ellison 1960 [334]	1	0.33-1	3 mo	1 of 1	
Allen et al. 1990 [335]	3	0.4-1	3-18 mo	3 of 3	
Baldwin and Dalessio, 1961	1	0.5	16 mo	1 of 1	
Ross et al. 1948 [336]	4	1.25	9-23 mo	1 of 4	
Chodos and Ross 1951 [337]	4	1.25	3.5-26 mo	3 of 4	In two patients, the neurological progression was characterized as minimal or slight. Neurological progression was also observed when the dose was increased to 15 mg/day in these patients.
Victor and Lear 1956 [338]	2	1.5-2.55	10-39 mo	2 of 2	
Conley and Krevans 1951 [339]	1	4.5	3 y	1 of 1	
Schwartz et al., 1950 [319]	48	5	48 mo	32 of 48	
Ross et al. 1948 [336]	2	5	20-23 mo	1 of 2	
Conley and Krevans 1951 [339]	2	5-8	2-2.5 y	2 of 2	
Will et al. 1959 [340]	36	5-10	1- y	16 of 36	
Bethell and Sturgis 1948 [341]	15	5-20	12 mo	4 of 15	
Chodos and Ross 1951 [337]	11	5-30	3-25 mo	7 of 11	
Israels and Wilkinson 1949	20	5-40	35 mo	16 of 20	
Wagley, 1948 [342]	10	5-600	12 mo	8 of 10	
Ellison, 1960 [334]	1	5.4-6.4	2 y	1 of 1	
Victor and Lear 1956 [338]	1	6.68	2.5 y	1 of 1	
Berk et al. 1948 [343]	12	10	>17 mo	3 of 12	

Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels durch Folsäure-Anreicherung

Study	Number of Subjects	Dose (mg/d)	Duration	Occurrence of Neurological Manifestations ⁺	Comments
Best 1959 [344]	1	10	26 mo	1 of 1	
Spies and Stone 1947 [345]	1	10	22 d	1 of 1	
Ross et al. 1948 [336]	6	10–15	12 mo	4 of 6	
Hall and Watkins 1947 [346]	14	10–15	2–5 mo	3 of 14	
Heinle et al. 1947 [347]	16	10–40	12 mo	2 of 16	
Jacobson et al. 1948 [348]	1	10–65	5 mo	1 of 1	
Heinle and Welch 1947 [349]	1	10–100	4 mo	1 of 1	
Spies et al. 1948 [350]	38	>10	24 mo	28 of 38	
Ross et al. 1948 [336]	7	15	28–43 mo	3 of 7	The initial dosage of 1.25 mg/day was increased to 15 mg/day after variable durations of treatment. Neurological progression occurred only at 15 mg/day in these patients.
Chodos and Ross 1951 [337]	1	15	10.5 mo	1 of 1	The initial dosage of 1.25 mg/day was increased to 15 mg/day after variable durations of treatment. Neurological progression occurred only at 15 mg/day in these patients.
Fowler and Hendricks 1949 [351]	2	15–20	4–5 mo	2 of 2	
Vilter et al. 1947 [352]	21	50–500	10–40 d	4 of 4	

14 Interaktion Folsäure/Antiepileptika

Es besteht eine Medikamenten-Nährstoff-Interaktion zwischen verschiedenen Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Phenobarbital) und Folsäure. Diese Interaktion ist dual. Einerseits fällt der Serum-Folatspiegel nach Beginn einer Phenytoin-Therapie ab. Dieser Folat-Abfall ist möglicherweise Ursache für eine Nebenwirkung des Phenytoins, nämlich die Hyperplasie des Zahnfleisches (gingival hyperplasia). Andererseits kann beobachtet werden, dass bei Patienten unter Phenytoin-Therapie durch eine Folsäure-Supplementation die Serum-Medikamentenspiegel ab-fallen. Es könnten plötzliche Anfälle dadurch ausgelöst werden. Die Interaktion zwischen Folsäure und dem Medikament können dadurch erklärt werden, dass Folsäure möglicherweise ein Cofaktor im Phenytoin-Stoffwechsel ist. Weitere Mechanismen dieser Interaktion könnten eine Beeinflussung der Folsäureresorption und des THF-Stoffwechsels durch Phenytoin sein [353].

Die Einschlusskriterien bezüglich der Interaktion zwischen Antiepileptika und Folsäure wurden wie folgt festgelegt: Kann eine Folsäure-Supplementation oder die Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels bei Personen mit medikamentös behandelter Epilepsie die Anfallshäufigkeit beeinflussen.

Nach den Einschlusskriterien konnte ein Systematischer Review [354] eingeschlossen werden, der alle für die Fragestellung relevanten Literaturstellen eines Reviews aus dem Jahr 1996 [355] inkludiert.

Neun Studien befassten sich mit dem Thema Folsäure und Anfallshäufigkeit unter Therapie mit Antiepileptika. Alle Studien hatten geringe Probandenzahl und waren von schlechter methodischer Qualität. Die identifizierten Studien sind vor ca. 20-30 Jahren publiziert worden. Es existiert keine rezentere Untersuchung. Keine Studie weist auf eine Beeinflussung der Anfallshäufigkeit durch eine Folsäure-Supplementation zwischen 2 – 20 mg pro Tag hin. Nur zwei der Studien konnten in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Auch hier zeigte sich kein Effekt (OR 0,98; 95% CI: 0,32; 2,98). Die Autoren konnten auch keinen signifikanten Effekt auf die anderen untersuchten Endpunkte wie Zahnfleisch, Blutlaborwerte oder die Serumspiegel der Antiepileptika finden [354].

**duale Interaktion
zwischen Antiepileptika
und Folsäure**

**Einschlusskriterium
Beeinflussung
medikamentös
behandelter Epilepsie**

**alte und qualitativ
minderwertige Studien
zeigen keine Effekte**

Tabelle 14-1: Systematic Reviews Folic acid and Antiepileptic drugs

Author/Year	Ranganathan 2005 [354]
Research question	does folic acid improve seizure control or reduce adverse effects of AEDs
Method	
Literature search	
Time period	MEDLINE from 1966 to 2006
Information Sources	Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (December 2006), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (TheCochraneLibrary Issue 4, 2006), and cross-references from identified studies
Quality assessment	both review authors assessed the trials and extracted the data
Synthesis of information	descriptiv, 2 studies included in meta analysis
Scoring points	
Included Studies	
Number (relevant for question)	Nine studies (331 participants)
Sudy design	Randomized or quasi-randomized studies
Relevant references	Backman 1989 [356]; Bowe 1971 [357]; Drew 1987 [358]; Gibberd 1981 [359]; Grant 1970 [360]; Horwitz 1968 [361]; Jensen 1970 [362]; Mattson 1973 [363]; Ralston 1970 [364]
Results	
Findings	2 studies included in metaanalysis: no significant effect was found, OR 0.98 (95% CI 0.32, 2.98)
Main conclusion of review	No evidence that folic acid affects seizures in people with epilepsy, treated with AEDs
Comments	

Tabelle 14-2: In Review included randomized or quasi-randomized studies investigating the effect of folic acid on seizures

Author, Year	Country	Participants	Interventions	Treatment n/N	Control n/N	OR	Results	Outcomes	Comments
Bowe 1971 [357]	United States	Single center US study (VA). 21 severely retarded epileptic adult residents with epilepsy were studied. Number in treatment group = 10 (4 men and 6 women) and placebo group = 11 (7 men and 3 women). Mean age in treatment group = 26.02 and in control group = 26.32 years.	The treatment group received one 3 mg folic acid capsule daily, and the placebo group received daily lactose capsules in addition to AEDs.	n.a.	n.a.		No significant difference in the mean number of seizures were recorded in the entire experiment	Gingival hyperplasia index score, gingival health index, plaque index, serum folate and phenytoin levels were measured. Assessment was done at the start and at 4, 8, 12 and at 16 weeks of treatment.	Number enrolled = 21 Number analyzed = 20 1 participant was excluded (in the placebo group) for protocol violation.
Drew 1987 [358]	United States	Single center US study. Total number of participants = 15 M:F = 6:9. Number analyzed = 13 5 participants in the first 2 groups and 3 in the control group Age range 11 - 29 with mean of 17 years Many of the participants displayed varying degrees of physical and mental handicap.	Folic acid tablet (1 mg 2 tablets twice daily orally) + topical application of placebo solution; OR Topical application of solution of folic acid + placebo tablet orally; OR placebo tablet orally + topical application of placebo solution. The active and placebo tablets and solutions were identical. AEDs were continued in both groups.	n.a.	n.a.		No reported increase in seizure frequency in any individual	Probing depths, plaque and gingival indices, serum folate and serum phenytoin are measured at 0, 90, 180 days of study. Alginate impression and gingival hyperplasia are measured on 0,180 days of study.	2 withdrew from control group due to illness unrelated to experiment.

Author, Year	Country	Participants	Interventions	Treatment n/N	Control n/N	OR	Results	Outcomes	Comments
Gibberd 1981 [359]	United Kingdom	Single center study from London UK. Total number of participants = 57 Treatment group = 29, control group = 28 M:F = not mentioned Age = not mentioned	Folic acid of 5 mg was administered 3 times a day to the treatment group and identical placebo to the control group. AEDs were continued in both groups.	n.a.	n.a.		No statistically significant change in frequency in the treatment group	Seizure frequency, serum folic acid, phenytoin and B12, hemoglobin and EEG assessment was done at the start and end of pretreatment period and at the end of treatment period.	Number enrolled 61, number analyzed = 57. 4 participants withdrew from the study 1 in trial group for failure to attend the program, 1 in control group - unable to tolerate the placebo, 2 in control group for illness unrelated to epilepsy. M:F ratio not reported. Age range of patients not mentioned.
Backman 1989 [356]	Sweden	Single center Swedish study of 44 children (Number analyzed = 31) 23 receiving phenytoin for more than 1 year were randomized to treatment group (n = 10 - 5 boys and 5 girls) and control group (n = 13 - 6 boys and 7 girls). The mean age 9.3 years in the treatment group and 10.23) in the control group.	Treatment group received folic acid 5mg once daily. Control group did not receive any additional medication. AEDs were continued in both groups.	n.a.	n.a.		No significant change in the control of seizure during the year of the study between the groups	Serum phenytoin levels, plasma and red cell levels of folate, gingival hyperplasia, gingival bleeding, dental plaque were measured. Medical and dental assessment was done at the start of study and 6 and 12 months later.	13 were "dropped" from the study, since they did not have gingival hyperplasia.
Jensen 1970 [362]	Denmark	Single center study from Denmark. Total number of patients = 24 adults (Average age = 34) with mental subnormality and psychotic behavior. All had subnormal serum folate levels but had normal whole blood folate, serum B12, and peripheral blood picture. M:F = not reported.	1 group received placebo, the other group folic acid tablets (20 mg daily). AEDs were continued in both groups.	n.a.	n.a.		No change that could be ascribed to the folic acid administration were observed in the fit frequency	Mental status, seizure frequency. Hematological parameters - Hb, PCV, MCV serum phenytoin and phenobarbital levels were recorded at the start of the study and at the time of cross-over.	Only first phase data is taken. There is no mention about how many people were first administered with folic acid and how many with placebo. Ratio of M:F is not reported.

Author, Year	Country	Participants	Interventions	Treatment n/N	Control n/N	OR	Results	Outcomes	Comments
Mattson 1973 [363]	United States	Single center US study of 49 adult participants with epilepsy. Number analyzed = 41 Participants whose serum folate concentration is < = 7 ng/ml are alone included.	Treatment group received 5 mg of folic acid 3 times a day + 1 mg of intramuscular cyanocobalamin twice a month along with AEDs. Placebo group received identical pills and injections of placebo materials along with AEDs.	n.a.	n.a.		No significant or consistent alteration in seizure control between the treatment and control group	Seizure frequency, Psychometric tests of intelligence, memory, and MMPI. Serum and CSF levels of phenytoin, phenobarbital folate concentration in serum and CSF. Complete neurological assessment was done at the start and at 3 months and 6 months after initiation of treatment.	8 participants were withdrawn. 2 in control group and 1 in treatment group were withdrawn for increase in seizure frequency 5 (2 in control and 3 in treatment) were unwilling to complete the study. There is no clear indication as to the number of patients in the treatment group and in control group.
Horwitz 1968 [361]	United States	Single center US study. Among 52 patients (age range between 12 - 62) with chronic epilepsy who were receiving phenytoin for more than 5 years, 20 had absent reflexes. 12 of the 20 with absent reflexes entered the trial. 19 of the 20 participants were on phenytoin > 10 years. M:F = not reported Age = not reported	The treatment group (n = 6) received 5 mg of folic acid for 3 months and the controls (n = 6) received placebo. Patients with epilepsy took their daily dosage of AEDs.	n.a.	n.a.		Seizure frequency is unaffected by folic acid therapy	Nerve conduction, needle EMG, seizure frequency, mental status, serum levels of folate and B12. Assessment was done at the pretreatment period and after 3 months of treatment.	There is no mention of M:F ratio. There is no wash-out period.

Author, Year	Country	Participants	Interventions	Treatment n/N	Control n/N	OR	Results	Outcomes	Comments
Grant 1970 [360]	United Kingdom	Single center UK study of 51 adult participants. Number analyzed = 48 (23 (12 men and 11 women) were randomized to folic acid group and 25 (12 men and 13 women) to placebo group. Age range = 18 to 60 in folic acid and 16 to 65 in placebo	Folic acid 5 mg 3 times a day. Placebo 5 mg 3 times a day. Anticonvulsant therapy remained static throughout the trial, unless change was essential on clinical grounds.	3/23	4/25	0,79 (0,16; 3,97)		Neuropsychological tests of intelligence, memory, personality, behavior, speech, mood, social relationship to patients, social relationship to staff, aggression, anger were studied. Cognitive and memory tests were done before and after 26 weeks of treatment. Personality and behavior were assessed before the treatment and later done on a monthly basis.	2 in folic acid and 1 in placebo group were withdrawn. In 41 patients the "period of observation" was over 1 year. It is unclear whether this period refers to treatment phase or follow-up phase. The Method of random list generation was not described.
Ralston 1970 [364]	United Kingdom	Single center study from Yorkshire of 27 patients (22 men and 5 women) with epilepsy who had serum folate < 3 ng/ml. There were 14 participants in the treatment group (11 male and 3 female) and 13 in the placebo group (11 male and 2 female).	Treatment group received folic acid 5 mg thrice daily for 3 months. The other group received placebo. Both groups took their AEDs.	6/14	5/13	1,20 (0,26; 5,59)	6/14 had higher frequency in the treatment group. 5/13 had higher frequency in control group - statistically not significant	Seizure frequency, serum folate and serum Vitamin B12 and 4 aspects of behavior, namely, activity, noise disturbance, aggressiveness and destructiveness were measured. Fit frequency was measured daily and compared with number of fits for the 3 months immediately preceding the start of trial. Other outcomes were measured at the start and at the end of trial and 2 months later.	Blinding method was not mentioned. Among the 60 participants enrolled, only 27 were analyzed in this study.
				Total (95% CI)					
				9/37	9/38	0,98 (0,32; 2,98)			

15 Ethische und Gesellschaftliche Aspekte bevölkerungsbezogener Interventionen

Die Bedeutung von Folsäure für das Auftreten von Neuralrohrdefekten ist unbestritten, und da in Europa nur etwa die Hälfte der Schwangerschaften geplant verläuft, wird in verschiedenen Ländern eine obligatorische Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure diskutiert, wenngleich sich bislang kein europäisches Land dazu entschloss. Eine derartige bevölkerungsbezogene Intervention ist aber nicht nur aus medizinischer Perspektive, sondern vielmehr aus gesellschaftlicher und ethischer Perspektive zu betrachten.

obligatorische Folsäure-Anreicherung derzeit in keinem europäischen Land

15.1 Medizinethik vs. Public Health Ethik

Während medizin-ethische Überlegungen zu gesundheitsfördernden Interventionen auf die individuelle Arzt-PatientInnen-Interaktion abzielen und dementsprechend auf den vier ethischen Prinzipien „Respekt vor Selbstbestimmung (Autonomie)“, „Nicht-Schaden (Non-Maleficence)“, „Gutes-Tun (Beneficence)“ und „Gerechtigkeit (Justice)“ basieren, betreffen bevölkerungsbezogene Interventionen eine Interaktion zwischen Institutionen und Populationen [365]. Public-Health-ethische Prinzipien – ein noch junges Gebiet – stellen auf die gesellschaftliche Verantwortung, die Gesundheit von Populationen zu schützen und zu fördern, ab. Da aber bei „paternalistischen“ (d. h. vormundschaftlichen) Interventionen die Selbstbestimmung des Einzelnen aufgehoben wird, muss der Nutzen gut abgesichert und müssen die (potentiellen) Risiken abschätzbar sein [366].

Bevölkerungsbezogene Interventionen sind an Public Health-Prinzipien zu messen

Prinzipien einer Public-Health-Ethik
1. Maximieren des gesundheitlichen Gesamtnutzens und Bevölkerungsschutz a. Erstorientierung an der größeren Summe von Personen und ihrem gesundheitlichen Nutzen b. Falls notwendig: Einschränkung individueller Freiheiten zum Schutze der Bevölkerung (unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit)
2. Achtung vor der Menschenwürde a. Keine Instrumentalisierung/Opferung Einzelner b. Selbstbestimmung c. Informed Contract/Informed Consent d. Vermeidung von Zwang e. Individualmaßnahmen/Kompensation durch spezielle Maßnahmen für exkludierte Einzelne, wenn Maßnahmen für die Mehrheit ausgerichtet wurden
3. Gerechtigkeit a. Reduktion sich verstärkender sozialer und gesundheitlicher Ungleichheiten (ohne Bedarfs-, Leistungsgerechtigkeit und andere Kriterien der Gerechtigkeit zu vergessen) u. a. durch Public-Health-Programme und epidemiologische Forschung b. Gesundheitsförderung/-schutz auch für benachteiligte und/oder kleinere Gruppen c. Health Literacy, Empowerment und Befähigung von Einzelpersonen und Risikogruppen d. Keine Diskriminierung und Stigmatisierung von Bevölkerungsgruppen
4. Effizienz a. Berücksichtigung, dass öffentliche Gelder begrenzt sind (und Öffentlichkeit ist der Auftraggeber von Public Health) b. Verantwortung den anderen Mitmenschen und Steuerzahlern gegenüber
5. Verhältnismäßigkeit (als Querschnittsprinzip) a. Zweck-Mittel-Relation beachten

Abbildung 15.1-1: Prinzipien einer Public-Health Ethik [367] als Entscheidungsunterstützung für bevölkerungsbezogene Interventionen

<p>Reduktion sozialer Ungleichheiten kann paternalistische Entscheidungen rechtfertigen</p>	<p>Public-Health-Ethik basiert also auf den Prinzipien der Maximierung des gesundheitlichen Gesamtnutzens und Bevölkerungsschutz, Achtung vor der Menschenwürde, Effizienz, Gerechtigkeit und Verhältnismäßigkeit. Eine Rechtfertigung für die vormundschaftliche Entscheidung für bevölkerungsbezogene Interventionen kann etwa in der Reduktion sozialer Ungleichheiten liegen. Da Neuralrohrdefekte – gut belegt – eindeutig häufiger in sozial benachteiligten Gruppen auftreten, liegt daher hierfür ein guter Rechtfertigungsgrund vor. Bei verpflichtender Anreicherung bestimmter Nahrungsmittel müssen aber sowohl potentielle Nutznießer (also junge sozial schwache Frauen, die ungeplant schwanger werden) als auch potentielle Schadensträger (ältere Menschen aufgrund von Vitamin-B12-Maskierung oder Menschen, die aufgrund additiver individueller Supplementierung überversorgt werden) berücksichtigt werden.</p>
<p>Vorsorgeprinzip in der EU</p>	<p>Die Politik kann sich dementsprechend auf das seit 2000 in der EU angewandte Vorsorgeprinzip, das „precautionary principle“, wie es etwa auch bei „Genfood“ zur Anwendung kommt, beziehen, wo bei Sachlagen, in denen große Unsicherheit besteht, grundsätzlich die Beweislast beim Advokaten liegt.</p>
<p>dem paternalistisch Handelnden fällt die Beweislast zu</p>	<p>“The precautionary principle is a moral and political principle which states that if an action or policy might cause severe or irreversible harm to the public or to the environment, in the absence of a scientific consensus that harm would not ensue, the burden of proof falls on those who would advocate taking the action. The principle implies that there is a responsibility to intervene and protect the public from exposure to harm where scientific investigation discovers a plausible risk in the course of having screened for other suspected causes“ [368].</p>
<p>Plausibilität der Risiken und Evidenz des Nutzens</p>	<p>Zu diskutieren ist dabei aber auch die „Plausibilität“ des Risikos und der Grenzwert wissenschaftlicher Evidenz zum Nutzen (bei Folsäure belegt) wie zu Risiken (viele Unsicherheiten).</p>
<p>verpflichtende Anreicherung oder freiwillige Supplementierung</p>	<p>Eine verpflichtende Anreicherung, die ihre Rechtfertigung in dem Argument „Maximierung des Gesamtnutzens“ und „soziale Gleichheit und Gerechtigkeit“ findet, steht einer freiwilligen Supplementierung – begleitet von „social marketing“ und Information für vulnerable Subgruppen (unter Bedacht von Sprachen, kultureller Barrieren, „Illiteracy“) – gegenüber. Gezielte Information wahrt das ethische Grundprinzip des selbstbestimmten Handelns (Autonomie). Gleichzeitig gilt es zu bedenken, dass je mehr Frauen präkonzeptionell Folsäuresupplemente einnehmen, ist der Gesundheitseffekt der verpflichtenden Anreicherung desto geringer (Verhältnismäßigkeit).</p>
<p>Monitoring und Evaluierung der Auswirkungen erforderlich</p>	<p>Eine Entscheidungsfindung zugunsten/gegen bevölkerungsbezogene Interventionen muss also die Balance ([369], [370]) zwischen Nutzen, Risiken und Alternativen unter den genannten ethischen Grundprinzipien finden. Unabhängig von der Richtung der Entscheidung sind ein Monitoring und Assessment der Folgen und Auswirkungen der politischen Entscheidung gefordert [371].</p>

15.2 Risikokommunikation

Eine bildliche Darstellung darüber, was mit unterschiedlichen Strategien zugunsten einer gesteigerter Folsäureaufnahme erreicht werden kann, ist ein Teil der Risiko-Nutzen-Information und hat sich in den letzten Jahren als bewährte Kommunikationsform herausgestellt. „Statistical Literacy“ [372] wird zunehmend als Voraussetzung dafür gesehen, evidenzbasierte Medizin, d.h. den tatsächlichen Nutzen durch Interventionen, auch zu kommunizieren.

In Ländern mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels zeigt sich ein Rückgang der Neuralrohrdefekte von relativen 30% bis 50%. Bezugnehmend auf Kapitel 5, und einer angenommenen Gesamtprävalenz in Österreich von 7,95 wurde Folgendes berechnet:

62 Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) treten jährlich in Österreich auf, sehr viel weniger kommen infolge der pränatalen Diagnostik zur Welt. 64 Neuralrohrdefekte würden auftreten, wenn keine Frau Folsäuretablettchen mit 0,4 mg zu sich nähme.

Die voraussichtliche Anzahl der verhinderbaren Neuralrohrdefekte ist höher, wenn die tatsächliche Prävalenz höher ist, allerdings ist der relative Effekt vergleichbar.

Scenario 1 (a. und b.): Die Berechnung zeigt, wenn 10% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nähmen (a. Status Quo) und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge Mehlanreicherung mit Folsäure zu sich nähmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 55 statt 64. Wenn 50% (b. alle geplanten Schwangerschaften) der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nähmen und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge einer Mehlanreicherung mit Folsäure zu sich nähmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 53 statt 64.



Abbildung 15.2-1: Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich bei Folsäure-Anreicherung von Mehl plus 10% resp. 50% Supplementeneinnahme

„Statistical Literacy“ als Risiko-Nutzen Information

Folgen obligatorischer Folsäure-Anreicherung

weniger Neuralrohrdefekte...

... abhängig von der Prävalenz

Scenario 1: Folsäure-Anreicherung und Folsäuresupplemente

Scenario 2: ohne Folsäure-Anreicherung, aber Folsäure-supplemente

Scenario 2 (a. und b.): ohne Folsäure-Anreicherung, aber entweder 30% (a.) oder 50% (b.) Folsäuresupplemente. Die Berechnung zeigt, wenn 30% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nähmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 60 (nach Daly-Methode) bzw. 61 (nach Wald-Methode) statt 64, wenn 50% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nähmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 56 (nach Daly-Methode) bzw. 58 (nach Wald-Methode) statt 64.



Abbildung 15.2-2: Scenario 2 – Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich bei Folsäuresupplementierung – 30% oder 50% - OHNE Folsäure-Anreicherung von Mehl

Scenario 3: 100 % perikonzeptionell Folsäuresupplemente

Scenario 3 (Ideal): Wenn alle Frauen (100 %) perikonzeptionell Folsäuresupplemente nähmen, könnte im Idealfall die Zahl der Neuralrohrdefekte von 64 auf 41 (nach Wald-Methode), resp. auf 34 (nach Daly-Methode) reduziert werden.

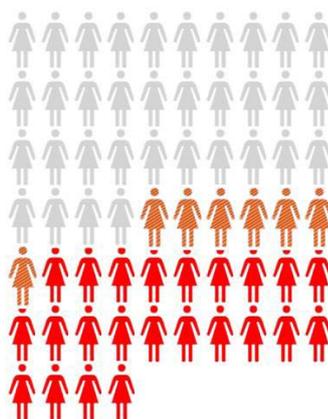


Abbildung 15.2-3: Scenario 3 (Berechnung nach Daly)– Reduktion der Neuralrohrdefekte (Lebend- und Totgeburten, induzierte Aborte) in Österreich unter Idealbedingungen bei 100% Folsäuresupplementierung

16 Zusammenfassung

Folate sind wasserlösliche natürliche Vitamine der B Gruppe; Folsäure ist die synthetische Vitaminform, die für die Herstellung von Vitaminpräparaten und bei der Anreicherung von Lebensmitteln eingesetzt wird. Folate sind für unterschiedliche Stoffwechselfprozesse verantwortlich. In Lebensmitteln sind Folate in Form von Mono- und Polyglutamaten enthalten.

Ein Zusammenhang zwischen Neuralrohrdefekten und Folsäure ist seit langem bekannt und wissenschaftlich nachgewiesen. Der Bedarf der Allgemeinbevölkerung an Folaten kann durch natürliche Ernährung selbst bei ausgewogener Mischkost häufig nicht gedeckt werden, und so haben verschiedene nationale und internationale Gesellschaften für Ernährung Richtlinien und Referenzwerte zum täglichen Bedarf an Folsäure und zur zusätzlichen Zufuhr mittels Folsäuresupplementen entwickelt. Die meisten Länder – so auch Deutschland und Österreich - orientieren sich an der amerikanischen Empfehlung von 200 µg Folsäure, resp. 400 µg Folsäure-Äquivalent für Erwachsene und 300 µg/ 600 µg für Schwangere, sowie zusätzlich 0,4 mg synthetischer Folsäure als Supplement für Frauen vor Konzeption zur NRD-Prävention. Es lassen sich besondere Personengruppen (sozial Schwache, besonders junge Frauen, MigrantInnen) als Risikogruppen für Folsäuremangel identifizieren.

Der österreichische Ernährungsbericht (2003 & 2008) zeigt, dass in allen Gruppen – bei Kindern, bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, bei Schwangeren und bei SeniorInnen – die Folat-Zufuhr deutlich unter den Empfehlungen liegt und als unzureichend und verbesserungswürdig bezeichnet werden kann. Österreichische Frauen im gebärfähigen Alter nehmen durchschnittlich 264 µg statt der empfohlenen 400 µg, schwangere Frauen 237 µg statt der empfohlenen 600 µg zu sich, womit nicht einmal die Hälfte der empfohlenen Folsäurezufuhr erreicht wird. Die Ergebnisse des Ernährungsberichts 2008 zeigen: bei 94% der untersuchten Schwangeren beträgt die tägliche Folsäureaufnahme $\leq 400 \mu\text{g}$, hier sind häufiger Frauen von nicht-österreichischer Herkunft und niedrigem sozioökonomischen Status betroffen. Bei 5,6% der untersuchten Schwangeren liegt die tägliche Folsäureaufnahme zwischen 400 und 600 µg. 0,4% der untersuchten Schwangeren nehmen täglich mehr als 600 µg Folsäure-Äquivalente auf. Gleichzeitig ist der Wissensstand bezüglich NRD-Prophylaxe unter ÄrztInnen, insbesondere GynäkologInnen, verhältnismäßig gering.

Zur Folsäurebedarfsdeckung in der Allgemeinbevölkerung könnten natürliche Folsäurequellen wie folathaltige Lebensmittel (etwa Leber, Hülsenfrüchte und Weizenkeime) oder angereicherte Lebensmittel dienen, Prävention von NRD ist nur über angereicherte Lebensmittel oder Supplemente möglich.

Entsprechend einer Arbeiterkammerstudie sind nach ernährungsphysiologischer Bewertung wenige der am Markt befindlichen angereicherten Produkte empfehlenswert und als ein sinnvoller Beitrag zur Folsäureversorgung zu sehen. Weniger als 5% der Produkte auf dem österreichischen Markt sind auf die besonderen Bedürfnisse von schwangeren Frauen abgestimmt.

Folsäure ist ein synthetisches Vitamin

der Bedarf an Folaten kann durch Ernährung kaum gedeckt werden, Risiko gruppen für Folsäuremangel sind sozial Schwache, junge Frauen, MigrantInnen

laut österreichischen Ernährungsberichten liegt die Folat-Zufuhr deutlich unter den Empfehlungen

für die Allgemeinbevölkerung folathaltige oder angereicherte Lebensmittel

wenige Produkte auf Bedürfnisse schwangere Frauen abgestimmt

<p>obligatorische Anreicherung in USA, Kanada, Südamerika</p>	<p>Länder wie USA haben sich zusätzlich zur freiwilligen Anreicherung vor 10 Jahren zu einer obligatorischen Anreicherung von Getreideprodukten (140 µg pro 100mg) und Kanada zu einer obligatorischen Anreicherung von Mehl und Teigwaren mit Folsäure (150 µg/ 200 µg pro 100 mg) entschlossen, ebenso acht südamerikanische Länder. Im Jahr 2009 führen Australien und Neuseeland eine verpflichtende Anreicherung ein.</p>
<p>bisher keine obligatorische Anreicherung in Europa, aber diese Maßnahme wird diskutiert</p>	<p>Eine aktuelle Umfrage zu europäischen Länderpolitiken besagt, dass derzeit kein europäisches Land eine gesetzlich verpflichtende Anreicherung von Mehl oder bestimmten Lebensmitteln eingeführt hat oder praktiziert, diese Maßnahme aber diskutiert wird. Zudem gibt es in mehreren Ländern andere Aktivitäten zur Verbesserung, von staatlicher Stelle durchgeführte breite Aufklärungskampagnen bis hin zur zielgruppenspezifischen Aufklärung über die Wichtigkeit einer ausreichenden Folsäureversorgung. Trotz befürwortenden Stellungnahmen von Lebensmittelbehörden (GB, Irland, Schweden, Deutschland) wurde letztendlich aus Sicherheitsbedenken die Entscheidung ausgesetzt, bis Ergebnisse aus zwei weiteren Studien (voraussichtlich Mitte 2009) vorliegen. In nahezu allen Ländern – auch in jenen mit verpflichtender Anreicherung des Mehls - werden allerdings perikonzeptionelle Folsäuresupplemente mit 0,4mg/Tag offiziell empfohlen.</p>
<p>perikonzeptionelle Folsäuresupplemente werden empfohlen</p>	<p>Neuralrohrdefekte treten regional sehr unterschiedlich häufig mit 5 bis 50 pro 10.000 Lebendgeburten auf. Es ist in vielen Teilen der Welt zu einem Rückgang der Prävalenz von Neuralrohrdefekten gekommen, dieser Rückgang ist zum Teil Folge der pränatalen Diagnostik und der selektiven Schwangerschaftsabbrüche. Eine sinkende Prävalenz besteht aber auch, wenn man diese Schwangerschaftsabbrüche berücksichtigt.</p>
<p>Rückgang von Neuralrohrdefekten in vielen Teilen der Welt</p>	<p>Die Inzidenz von Kindern mit Neuralrohrdefekten oder Spina bifida in Österreich ist nicht exakt zu benennen, da ein spezielles Erfassungssystem (Fehlbildungsregister) nicht existiert. Für die Steiermark wird eine Gesamtinzidenz von Neuralrohrdefekten von 1985 bis 1999 von 7,95 (Tod- und Lebendgeborene und induzierte Aborte) angegeben. Hochgerechnet auf Gesamtösterreich ist, bezogen auf die Geburtenrate des Jahres 2006 mit 78.000 Geburten, von 62 „Fällen“ mit einem Neuralrohrdefekt (Lebend- und Totgeborene, induzierte Aborte) auszugehen. Tatsächlich kommen etwa 12 NRD-Kinder auf die Welt.</p>
<p>keine exakten Zahlen zur Inzidenz von NRD in Österreich</p>	<p>Unter der Voraussetzung, dass (nur) etwa 50% der Geburten geplant sind und 10% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nahmen und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge Mehlanreicherung zu sich nahmen, wäre die Anzahl der Neuralrohrdefekte 55. Wenn 50% der Frauen Folsäuresupplemente korrekt nahmen und 100% der Frauen 100 µcg Folsäure infolge einer Mehlanreicherung zu sich nahmen, wäre die Anzahl der auftretenden Fälle mit Neuralrohrdefekten 53. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 17%, resp. absoluten Risikoreduktion von 1,4 (auf 10.000 Geburten).</p>
<p>Reduktion von Neuralrohrdefekten in Österreich</p>	<p>Die Ergebnisse aus Ländern mit verpflichtender Anreicherung zeigen, dass eine Folsäure-Anreicherung zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung führt und der Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter mit niedriger Folatkonzentration damit reduziert wurde. Die Anreicherung ist jedoch keine Garantie dafür, dass alle Frauen eine schützende Konzentration erhalten; in sämtlichen nationalen (US-amerikanischen) repräsentativen Studien wird betont, dass die Erhöhung durch die obligatorische Anreicherung nicht groß genug ist, dass Frauen im</p>
<p>trotz verpflichtender Anreicherung bleibt Empfehlung der perikonzeptionellen Folsäuresupplemente aufrecht</p>	<p>Die Ergebnisse aus Ländern mit verpflichtender Anreicherung zeigen, dass eine Folsäure-Anreicherung zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung führt und der Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter mit niedriger Folatkonzentration damit reduziert wurde. Die Anreicherung ist jedoch keine Garantie dafür, dass alle Frauen eine schützende Konzentration erhalten; in sämtlichen nationalen (US-amerikanischen) repräsentativen Studien wird betont, dass die Erhöhung durch die obligatorische Anreicherung nicht groß genug ist, dass Frauen im</p>

gebärfähigen Alter auf die empfohlenen perikonzeptionellen Folsäuresupplemente verzichten könnten.

In den Ländern mit obligatorischer Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels zeigt sich eine relative Risikoreduktion von durchschnittlich 35%. In Abhängigkeit vom Ausgangswert entspricht das einer absoluten Reduktion von 1 bis 4 verhinderten Neuralrohrdefekten pro 10.000 Geborenen. Es wird aber angenommen, dass der Einsatz von pränataler Diagnostik und selektive Schwangerschaftsabbrüche einen Einfluss haben, da auch in Ländern ohne obligatorische Folsäure-Anreicherung ein Rückgang von NRD zu beobachten ist. Zusätzlich könnte die vermehrte Einnahme von Folsäuresupplementen in Kanada und in den USA einen Einfluss haben.

Abseits des eindeutigen und nachgewiesenen Zusammenhangs von NRD und Folsäure zeigt sich bezüglich weiterer Auswirkungen von gesteigerter Folsäureeinnahme, dass die wissenschaftlichen Aussagen zum erhöhten Risiko für Zwillingsgeburten widersprüchlich sind und dass keine eindeutigen Hinweise vorliegen, dass Folsäure einen protektiven Effekt auf Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder isolierte Gaumenspalten oder andere angeborene Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte hat. Es liegt keine Evidenz vor, dass Folsäure das Auftreten von Aborten erhöht.

In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen konnte bisher keine signifikante Risikoreduktion für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch erhöhte Folsäureeinnahme bewiesen werden, nur für das Risiko eines Schlaganfalles konnte in einer Meta-Analyse eine relative Risiko-reduktion nachgewiesen werden. Ob Folsäure-Anreicherung einen protektiven Effekt auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Primär-prävention in der Allgemeinbevölkerung hat, lässt sich anhand der derzeitigen Studienlage nicht schlüssig beantworten.

Eine schlüssige Evidenz, dass Folsäure-Anreicherung zu nachteiligen Konsequenzen bei Tumorentwicklungen führt, gibt es derzeit nicht. Die Hypothese des dualen Effekts von Folsäure, dass höhere Folsäure-aufnahme mit einem niedrigeren Krebsrisiko in gesundem Gewebe und mit einem höheren Krebsrisiko bei bereits bestehenden Tumoren verbunden ist, kann nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt werden. Von Belang könnte das bei einer Kombination aus Supplementeinnahme und Folsäure-Anreicherung bei Personen mit Krebsvorstufen sein.

Der Effekt von Folsäure-Anreicherung auf das Risiko von kolorektalen Tumoren lässt sich nicht abschließend beurteilen, es besteht limitierte Evidenz dass eine höhere Folataufnahme aus der Nahrung mit einem niedrigeren Risiko für kolonrektales Karzinom verbunden ist.

Die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zum Zusammenhang Folat und Brustkrebs sind inkonsistent. Es gibt Hinweise, dass eine hohe Folatzufuhr bei prämenopausalen Frauen bzw. Frauen, die während der Schwangerschaft hochdosierte Folsäuresupplemente einnahmen, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, eine kürzlich erschienene Studie stützt diese Hypothese allerdings nicht.

Auch die Daten zur Frage, ob eine erhöhte Folsäure-Einnahme die Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels fördert, sind nicht eindeutig, eine Maskierung im Rahmen einer Anreicherung ist aber nicht wahrscheinlich.

Länder mit verpflichtender Anreicherung: Relative Risikoreduktion von 35% - absolute Risikoreduktion von 1 – 4/10.000

eindeutiger Zusammenhang von Folsäure und NRD

kein eindeutiger Zusammenhang von Folsäure und anderen Fehlbildungen

präventiver Effekt auf Herz Kreislauf erkrankungen nicht bewiesen

keine schlüssige Evidenz zu nachteiligen Effekten von Folsäure Anreicherung bei Tumorentwicklung

limitierte Evidenz zu Folataufnahme und Risiko für Dickdarmkrebs

Maskierung eines Vitamin B12 Mangels nicht wahrscheinlich

Für eine Medikamenten-Nährstoff-Interaktion zwischen verschiedenen Antiepileptika und Folsäure, die zu vermehrten Anfällen führt, liegt keine Evidenz vor.

**ungenügende Evidenz
für Depression und
Demenz**

Folsäure wird auch in Zusammenhang mit Erkrankungen wie Depression, Demenz, Hörverlust und Frakturen gebracht. Diese Fragestellungen wurden im vorliegenden Bericht nicht behandelt. Sowohl das *Scientific Advisory Committee on Nutrition* [65, 66, 103-105] als auch das *Health Council of the Netherlands* [65, 66, 103-105] sprechen von ungenügender Evidenz aufgrund der Datenlage, um Aussagen treffen zu können.

Aufgrund des vorliegenden Stands des Wissens lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen und Handlungsoptionen ableiten.

16.1 Schlussfolgerungen

Einnahme von perikonzeptioneller Folsäure kann verbessert werden.

**Folsäure
supplementierung vor
(geplanter) Konzeption**

Nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter folgen den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung zur Verringerung von embryonalen Neuralrohrdefekten. Ungefähr 10% der Frauen in Österreich nehmen Folsäuresupplemente entsprechend den Empfehlungen, obwohl nach einer nicht repräsentativen Umfrage deutlich mehr Schwangerschaften geplant waren. Es gibt Hinweise, dass der Wissensstand sowohl der Frauen als auch der ÄrztInnen in Österreich gering ist.

Die Folatversorgung der österreichischen Bevölkerung dürfte nicht optimal sein.

**Öst. Ernährungsbericht
2008: Folataufnahme in
Gesamtbevölkerung
deutlich unter den
DACH-Empfehlungen**

In den Daten zum Österreichischen Ernährungsbericht 2008 liegt die durchschnittliche Zufuhr an Nahrungsfolat in allen untersuchten Altersgruppen der österreichischen Bevölkerung deutlich unter den DACH-Empfehlungen. In einem Vergleich zu 2003 hat sich die Situation keinesfalls verbessert, ein weiterer geringfügiger Rückgang der Zufuhrmenge ist zu verzeichnen. Folsäurebestimmungen im Serum bzw. Erythrozyten wurden im Rahmen des aktuellen Ernährungsberichtes 2008 erhoben, die Daten stehen aber zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Erythrozytenfolat ist ein Marker für den Langzeitfolatstatus, der die Folatkonzentration in den Geweben reflektiert. Diese Werte sollten zusätzlich zur Beurteilung der Folatversorgung der österreichischen Bevölkerung herangezogen werden.

Der Nutzen einer obligatorischen Folsäure-Anreicherung für eine Risikoreduktion auf Neuralrohrdefekte ist belegt.

**eine Risikoreduktion
Neuralrohrdefekte bei
Folsäure-Anreicherung
mit 100µg Folsäure ist
zu erwarten**

Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels führt zu einer höheren Folatkonzentration bei Frauen im gebärfähigen Alter und reduziert den Anteil von Frauen mit niedriger Folatkonzentration, damit wird eine Verbesserung der Folsäureversorgung auch von Frauen erreicht, die ungeplant schwanger werden. Eine Reduktion der Neuralrohrdefekte kann bei einer obligatorischen Folsäure-Anreicherung mit einer effektiven Dosis von 100µg synthetischer Folsäure erwartet werden. Bei der Berechnung der beizufügenden Folsäuremenge ist der Verlust von Folsäure durch den Backvorgang zu berücksichtigen. Er beträgt ca. 20% [373]. Eine weitere Risikoreduktion kann durch eine perikonzeptionelle Supplementeneinnahme - wie sie in den USA und Kanada verbreitet ist - erreicht werden.

Folsäure-Anreicherung führt auch zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung, die eine Senkung der Homocysteinwerte erwarten läßt, allerdings wurde bisher durch eine Senkung des Homocystein-Spiegels kein signifikanter Effekt auf die Risikoreduktion von kardiovaskulären Erkrankungen und der Gesamtmortalität nachgewiesen, außer für das Risiko eines Schlaganfalls.

Eine Zugabe von Vitamin-B12 würde einer theoretisch möglichen Maskierung von Vitamin-B12-Mangelsymptomen entgegenwirken.

Folsäure-Anreicherung führt auch zu einer Erhöhung des Folatstatus in der Allgemeinbevölkerung, die eine Senkung der Homocysteinwerte erwarten läßt, allerdings wurde bisher durch eine Senkung des Homocystein-Spiegels kein signifikanter Effekt auf die Risikoreduktion von kardiovaskulären Erkrankungen und der Gesamtmortalität nachgewiesen, außer für das Risiko eines Schlaganfalls.

Eine Zugabe von Vitamin-B12 würde einer theoretisch möglichen Maskierung von Vitamin-B12-Mangelsymptomen entgegenwirken.

Eine zusätzliche Folsäureaufnahme könnte einen Nachteil darstellen für diejenigen, die keiner zusätzlichen Folsäureaufnahme bedürfen und für diejenigen, für die eine zusätzliche Folsäureaufnahme eine Gefährdung darstellen könnte.

Am österreichischen Markt gibt es eine Vielzahl von freiwillig folsäureangereicherten Lebensmitteln. Problematisch ist jedoch, dass viele dieser Produkte aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht zu befürworten sind. Österreich hat von der Möglichkeit des Meldeverfahrens zum Zwecke der leichteren Marktüberwachung und einer Obergrenzung der zugesetzten Folsäuremengen nicht Gebrauch gemacht. Es sollte sichergestellt werden, dass vor allem Kinder und Erwachsene, die Folsäuresupplemente oder Multivitaminpräparate nehmen, nicht dem Risiko ausgesetzt sind, zu hohe Folsäuredosen infolge der Folsäure-Anreicherung in Verbindung mit angereicherten Lebensmitteln zu sich zu nehmen. Die möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit durch hohe Folsäuredosen sind derzeit allerdings unklar. Eine verbesserte Kontrolle über freiwillig angereicherte Lebensmittel könnte durch Verhandlungen mit den Lebensmittelherstellern erreicht werden, auch dass gezielt an den Nährstoffbedarf Schwangerer angepasste Lebensmittel in den Handel kommen und entsprechend gekennzeichnet werden. Weniger als 5% der Produkte auf dem österreichischen Markt sind auf die besonderen Bedürfnisse von schwangeren Frauen abgestimmt.

Es ist nicht auszuschließen, dass Folsäure in höherer Konzentration die Transformation von normalem Zellwachstum zu einem malignen Tumor beschleunigt. Von Belang könnte das bei einer Kombination aus Supplementeinnahme und Folsäure-Anreicherung bei Personen mit Krebsvorstufen wie Dickdarmadenomen sein.

Risikoreduktion für Schlaganfall

mögliche Gefährdung durch zusätzliche Folsäureaufnahme

viele freiwillig folsäureangereicherte Lebensmittel -aus ernährungswissenschaftlicher Sicht problematisch

Österreich hat weder Meldeverfahren noch gesetzliche Höchstmengen

bei Personen mit Krebsvorstufen könnte mehr Folsäure das Tumorwachstum fördern

Bei obligatorischer Anreicherung ist Monitoring des Nutzens wie der Risiken geboten.

Im Falle einer obligatorischen Anreicherung sollte ein Monitoring der Folsäure- und Folataufnahme, der Neuralrohrdefekte, der Inzidenz von Dickdarm-karzinomen und von Insulten erfolgen.

16.2 Handlungsoptionen

16.2.1 Option 1: Intensivierung der Aufklärung und Information zur Verbesserung von perikonzeptioneller Folsäureeinnahme

Aufklärung der Frauen im gebärfähigen Alter und Information der Ärzteschaft

Eine Verbesserung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme in Form von Supplementen ist bei Nichtanreicherung als auch bei niedrig dosierter obligatorischer Anreicherung eines Grundnahrungsmittels erforderlich. Um die Zielgruppe der Frauen im gebärfähigen Alter zu erreichen, ist Aufklärung und Information über perikonzeptionelle Folsäureeinnahme sowohl im Gesundheits- als auch im Bildungssystem in strukturierter Weise erforderlich, mit besonderer Berücksichtigung von MigrantInnen und Frauen aus sozioökonomisch benachteiligten Schichten. Zusätzlich besteht dringender Informationsbedarf in der Ärzteschaft, die im Rahmen ihrer ärztlichen Tätigkeit häufig in die Planung einer Schwangerschaft und Betreuung von Frauen eingebunden sind.

kostenfreie Folsäure-supplemente

Unter anderen Maßnahmen wäre eine kostenfreie Abgabe von Folsäuresupplementen an alle Frauen im gebärfähigen Alter vorstellbar.

16.2.2 Option 2: Keine Folsäure-Anreicherung, resp. Abwarten der Initiativen anderer EU-Länder

Nutzen der Folsäure-Anreicherung in Allgemeinbevölkerung nicht gesichert

Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels hat das Ziel, einen gesundheitlichen Nutzen zu bringen. Da es weiterhin unklar ist, ob die relativ geringe Folataufnahme in der Allgemeinbevölkerung gesundheitliche Nachteile hat, und ob der Nutzen einer höheren Folataufnahme durch Folsäure-Anreicherung in der Allgemeinbevölkerung „ausreichend“ ist, um eine Entscheidung zugunsten einer Anreicherung zu fällen, ist ein Abwarten auf eine gemeinsame Europäische Entscheidung zugunsten/ gegen eine Anreicherung eine Option.

Entscheidung aus Sicherheitsbedenken in mehreren Ländern aufgeschoben

Es gilt erstens zu bedenken, dass für Frauen im gebärfähigen Alter die Einnahme von Folsäuresupplementen nicht entfallen kann. Zweitens wurde in mehreren europäischen Ländern aus Sicherheitsbedenken die Entscheidung zur Folsäure-Anreicherung aufgeschoben, um Ergebnisse derzeit laufender Studien abzuwarten. Drittens ist zu bedenken, dass aufgrund eines globalen Marktes mit grenzüberschreitendem Warenhandel nicht-folsäureangereicherte Teiglinge in Billigmärkte nach Österreich importiert werden, und dass sozioökonomisch benachteiligte Frauen von einer generellen Folsäure-Anreicherung daher einen geringen Nutzen haben könnten.

16.2.3 Option 3: Folsäure-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels

Obligatorische Folsäure-Anreicherung hat in den entsprechenden Ländern zu einer Verminderung der Neuralrohrdefekte geführt. Da die aus Erziehungsmaßnahmen und Aufklärungsarbeit resultierenden Verhaltensänderungen längere Zeit in Anspruch nehmen, und diese Maßnahmen ungeplante Schwangerschaften nicht erreichen, könnte eine Folsäure-Anreicherung in Erwägung gezogen werden, sodass sichergestellt ist, dass Frauen einen höheren perikonzeptionellen Folsäure-spiegel erreichen. Voraussetzung dafür ist, dass diese Zielgruppe dieses Grundnahrungsmittel zu sich nimmt.

Ein Teil von nicht betroffenen Vollkornmehlen sollte zur Gewährleistung der Wahlfreiheit unfortifiziert und so gekennzeichnet sein. Die Fortifikation sollte von stichprobenartigen Kontrollen der Mühlen und Produkte begleitet sein.

Es sollten zur Kontrolle der Effektivität der Maßnahme regelmäßig Erythrozytenfolat- und Homocysteinbestimmungen aus Stichproben durchgeführt werden.

Das vorgesehene Instrument des Meldeverfahrens für freiwillig angereicherte Lebensmittel sollte unbedingt auch in Österreich genutzt werden. Weiters sollte diese Maßnahme von einer Informationskampagne begleitet werden.

Folsäure-Anreicherung kann höhere perikonzeptionelle Folsäure-spiegel sicherstellen

begleitende Maßnahmen

17 Referenzen

- [1] Pietrzik K, Golly I, Loew D. Allgemeines über Vitamine. *Handbuch Vitamine Für Prophylaxe, Beratung und Therapie*. München: Urban&Fischer 2008:3-8.
- [2] Schauder P, Ollenschläger G. Vitamine. *Ernährungsmedizin Prävention und Therapie*. 3. Auflage ed. München: Urban&Fischer 2006:95-118.
- [3] Pietrzik K, Golly I, Loew D. Folsäure. *Handbuch Vitamine Für Prophylaxe, Beratung und Therapie*. München: Urban&Fischer 2008:83-127.
- [4] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press 1998.
- [5] Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Ernährung SVf. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1.Auflage, 1. korrigierter Nachdruck ed. Frankfurt am Main: Umschau/Braus 2000.
- [6] DGE. Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr 1991.
- [7] NVS II. Nationale Verzehrs Studie II Ergebnisbericht, Teil 2: Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel 2008.
- [8] Bassler KH. Enzymatic effects of folic acid and vitamin B12. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(5):385-8.
- [9] Commission on Life Sciences (CLS). Recommended Dietary Allowances. 10 ed. Washington, D.C.: National Academy Press 1989.
- [10] British Nutrition Foundation. Nutrient Requirements and Recommendations; 2004.
- [11] National Health and Medical Research Council. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand 2005.
- [12] Health Council of the Netherlands. Dietary reference values: vitamine B6, folic acid, and vitamin B12. publication no. 2003/04 ed. The Hague: Health Council of the Netherlands 2003.
- [13] FAO/WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. Rome: World Health Organisation, Food and Agriculture Organization of the United Nations 2002.
- [14] 90/496/EWG idgF. Richtlinie 90/496/EWG des Rates vom 24. September 1990 über die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln. <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0496:DE:HTML>> 1990.
- [15] Donnelly JG. Folic acid. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2001 Jun;38(3):183-223.
- [16] Jacob RA, Wu MM, Henning SM, Swendseid ME. Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *The Journal of nutrition*. 1994 Jul;124(7):1072-80.

- [17] Lindenbaum J, Nath BJ. Megaloblastic anaemia and neutrophil hypersegmentation. *British journal of haematology*. 1980 Mar;44(3):511-3.
- [18] Youinou PY, Garre MA, Menez JF, Boles JM, Morin JF, Pennec Y, et al. Folic acid deficiency and neutrophil dysfunction. *The American journal of medicine*. 1982 Nov;73(5):652-7.
- [19] *Am J Clin Nutr*. 1971;24:562-73.
- [20] Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Jama*. 2002 Oct 23-30;288(16):2023-31.
- [21] Stanger O. Daten zur Verfügung gestellt von Univ. Doz. Dr. Stanger. Salzburg/Tirol 2008.
- [22] de Bree A, Verschuren WM, Bjorke-Monsen AL, van der Put NM, Heil SG, Trijbels FJ, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr*. 2003 Mar;77(3):687-93.
- [23] Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients*; 1998.
- [24] Oakley GP, Jr., Weber MB, Bell KN, Colditz P. Scientific evidence supporting folic acid fortification of flour in Australia and New Zealand. *Birth defects research*. 2004 Nov;70(11):838-41.
- [25] Pietrzik K, Golly I, Loew D. Sicherheit von Vitaminen, Folsäure. *Handbuch Vitamine Für Prophylaxe, Beratung und Therapie*. München: Urban&Fischer 2008:416.
- [26] Elmadfa I, Freisling H, König J. Österreichischer Ernährungsbericht 2003. Wien: Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien (Hrsg) 2003.
- [27] Elmadfa I. Österreichischer Ernährungsbericht 2008. In Press ed. Wien: Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien (Hrsg) 2008.
- [28] Discussion Paper of Setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs. 2006 [cited; Available from: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/discussion_paper_amount_vitamins.pdf]
- [29] Manufacturers EFoAoHP. Orientierungspapier der DG SANCO/E4/FDA/bs (2007) D/5405410 2007 [cited; Available from: <http://www.ehpm.org/GetArticle.aspx?articleid=48>]
- [30] Lehner P. AK FORDERT DIE EINFÜHRUNG EINER EINFACHEN NÄHRWERTKENNZEICHNUNG UND STELLT EIN ERBRAUCHERFREUNDLICHES MODELL VOR: Arbeiterkammer Wien, 2007.
- [31] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Positionspapier Folatversorgung [cited 27.11.2008]; Available from: <http://www.dge.de/pdf/ws/DGE-Positionspapier-Folatversorgung.pdf>
- [32] Food and Drug Administration. Amendment of Standards of Identity For Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid. [cited 21.11.2008]; Available from: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr96305b.html>

- [33] Food Standards Australia New Zealand. Mandatory folic acid fortification in Australia. [cited 21.11.2008]; Available from: <http://www.foodstandards.gov.au/newsroom/factsheets/factsheets2008/mandatoryfolicacidfo3931.cfm>
- [34] New Zealand Food Safety Authority. New Zealand (Mandatory Fortification of Bread with Folic Acid) Food Standard. 2007 [cited 21.11.2008]; Available from: http://www.nzfsa.govt.nz/policy-law/legislation/food-standards/bn-07-030-folic-acid-fortification-std_3.pdf
- [35] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Benefits and risks of fortifying flour with folic acid to reduce the risk of neural tube defects. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). 2007.
- [36] MOST/USAID. Summary of Mandatory and Voluntary Staple Food Fortification in Developing Countries. [cited 21.10.2000]; Available from: <http://www.food-fortification.com/downloads/MOST%20%20fortificationritu%20.pdf>
- [37] Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):29-38.
- [38] Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford ; New York: Oxford University Press 1992.
- [39] Romijn JA, Treffers PE. Anencephaly in the Netherlands: a remarkable decline. *Lancet*. 1983 Jan 1;1(8314-5):64-5.
- [40] Kadir RA, Sabin C, Whitlow B, Brockbank E, Economides D. Neural tube defects and periconceptional folic acid in England and Wales: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999 Jul 10;319(7202):92-3.
- [41] EUROCAT working group. EUROCAT Report 4: Surveillance of congenital anomalies 1980–1988. EUROCAT central registry department of epidemiology. 1991;Catholic University of Louvain, Brüssel.
- [42] Field B. Neural tube defects in New South Wales, Australia. *J Med Genet*. 1978 Oct;15(5):329-38.
- [43] Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Luoma K. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Mar;35(1):5-10.
- [44] Elwood JH, Nevin NC. Factors associated with anencephalus and spina bifida in Belfast. *Br J Prev Soc Med*. 1973 May;27(2):73-80.
- [45] Naggan L, MacMahon B. Ethnic differences in the prevalence of anencephaly and spina bifida in Boston, Massachusetts. *N Engl J Med*. 1967 Nov 23;277(21):1119-23.
- [46] Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*. 2000 May;82(5):349-52.
- [47] Buselmaier W, Tariverdian G. *Humangenetik : mit 144 Übersichten*. 2., völlig neu bearb. Aufl.. ed. Berlin {[u.a.]}: Springer 1999.
- [48] Murken J. *Humangenetik : 56 Tabellen*. 6., durchges. Aufl., 1. [Dr.]. ed. Stuttgart: Enke 1996.

- [49] EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. 2003 [cited 2008.10.20]; Available from:
http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a1_01_en.pdf
- [50] STATISTIK AUSTRIA. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2004. 2005 [cited 2008. 20.10]; Available from:
http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=37079&dDocName=008879
- [51] STATISTIK AUSTRIA. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2005. 2006 [cited 2008. 20.10]; Available from:
http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=39974&dDocName=018797
- [52] STATISTIK AUSTRIA. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2006. 2007 [cited 2008. 20.10]; Available from:
http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=57559&dDocName=028435
- [53] Bundesministerium für Gesundheit Familie und Jugend. BMGFJ LKF Modell 2009. [cited 2008. 20.10.]; Available from:
<http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0719&doc=CMS1159517118526>
- [54] Pollak A, Gruber W, Birnbacher R, Zwiauer K. Richtlinien zur Prävention von Neuralrohredefekten durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution. *Perinatal Medizin* 1998;10:73–4.
- [55] Zwiauer K, Groll D, Weissensteiner M. Folsäuresubstitution bei Schwangeren: Ergebnisse einer regionalen Untersuchung im Raum St. Pölten. *Pädiatrie/Pädologie*. 2000;Vol 6:14-7.
- [56] Stengl S, Schmidt A, Salzer H. Folsäure zum Schutz vor Neuralrohrschlüssenstörungen. *Informationsstand von Patientinnen und Ärzten Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2000;60:26-9.
- [57] Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1666-9.
- [58] Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001 Dec 15;358(9298):2069-73.
- [59] Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001056.
- [60] Ward M, Ward M. Homocysteine, folate, and cardiovascular disease. *International Journal for Vitamin & Nutrition Research*. 2001 May;71(3):173-8.
- [61] Rader J, Weaver C, Angyal G. Advances in the analysis of folates in foods. *Food Test Anal*. 1999;5:14–32.
- [62] Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*. 1983 May 7;1(8332):1027-31.

- [63] Sheppard S, Nevin NC, Seller MJ, Wild J, Smithells RW, Read AP, et al. Neural tube defect recurrence after 'partial' vitamin supplementation. *J Med Genet.* 1989 May;26(5):326-9.
- [64] Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects--1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991 Aug 2;40(30):513-6.
- [65] US Department of Health and Human Services CfDCaP. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects 1992 [cited 2008. 21.10]; Available from:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>
- [66] Folic acid for the prevention of neural tube defects. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. *Pediatrics.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):325-7.
- [67] ACOG The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Education Pamphlet AB012 - Planning Your Pregnancy. [cited 2008. 21.10.]; Available from:
http://www.acog.org/publications/patient_education/ab012.cfm
- [68] Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991 Jul 20;338(8760):131-7.
- [69] Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptual folic acid supplements globally. *Bjog.* 2004 May;111(5):399-408.
- [70] Elmadfa I, Blachfelner J, Freisling H. 2. Wiener Ernährungsbericht. Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien Sozial- und Gesundheitsplanung sowie Finanzmanagement (BGF) der Stadt Wien, 2005.
- [71] Sheikh A. Minimal compliance with the Department of Health (DoH) guidelines for folic acid prophylaxis to prevent neural tube defects. *J Obstet Gynaecol.* 1998 Sep;18(5):501.
- [72] de Jong-van den Berg LT, de Walle HE, van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Cornel MC. Increasing awareness of and behaviour towards periconceptual folic acid consumption in The Netherlands from 1994 to 1995. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;54(4):329-31.
- [73] van der Pal-de Bruin KM, van der Heijden PG, Buitendijk SE, den Ouden AL. Periconceptual folic acid use and the prevalence of neural tube defects in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 May 1;108(1):33-9.
- [74] de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptual folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet.* 1999 Apr 3;353(9159):1187.
- [75] de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet.* 2007;10(2):93-6.
- [76] de Walle HE, Cornel MC, de Jong-van den Berg LT. Three years after the dutch folic acid campaign: growing socioeconomic differences. *Prev Med.* 2002 Jul;35(1):65-9.

- [77] Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Mar 12;330(7491):571.
- [78] Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C, et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth defects research*. 2006 Oct;76(10):693-705.
- [79] Dietrich M, Brown CJ, Block G. The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *J Am Coll Nutr*. 2005 Aug;24(4):266-74.
- [80] Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug;82(2):442-50.
- [81] Brown JE, Jacobs DR, Jr., Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD, et al. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *Jama*. 1997 Feb 19;277(7):548-52.
- [82] Department of Health and Human Services' U.S. Food and Drug Administration (FDA). Food labeling: health claims and label statements; folate and neural tube defects. 1993.
- [83] Food and Nutrition Board and Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. In: Washington DC, ed.: National Academy Press 2000.
- [84] Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *Jama*. 1995 Dec 6;274(21):1698-702.
- [85] Modjadji SEP, Alberts M, Mamabolo RL. Folate and iron status of South African non-pregnant rural women of childbearing age, before and after fortification of foods. 2007:89-93.
- [86] Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DEC. Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification [4]. 2002:238-40.
- [87] Kapur B, Koren G. Motherisk alert: Folic acid fortification of flour--three years later. *Can J Clin Pharmacol*. 2001 Summer;8(2):91-2.
- [88] Chen LT, Rivera MA. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 2):S40-3.
- [89] Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *The Journal of nutrition*. 2003 Oct;133(10):3166-9.
- [90] Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham study. *The Journal of nutrition*. 2001 Dec;131(12):3277-80.

- [91] Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V, Erickson JD, Petitti DB. Do racial and ethnic differences in serum folate values exist after food fortification with folic acid? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2):520-6.
- [92] Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. 2004:10p.
- [93] Centers for disease controll. Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity--United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Sep 13;51(36):808-10.
- [94] Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet*. 1999 Sep 11;354(9182):915-6.
- [95] Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*. 1999 May 13;340(19):1449-54.
- [96] Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *The Journal of nutrition*. 2002 Feb;132(2):289-91.
- [97] Ray JG, Cole DE, Boss SC. An Ontario-wide study of vitamin B12, serum folate, and red cell folate levels in relation to plasma homocysteine: is a preventable public health issue on the rise? *Clin Biochem*. 2000 Jul;33(5):337-43.
- [98] Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DE. Persistence of vitamin B12 insufficiency among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem*. 2003 Jul;36(5):387-91.
- [99] Department of Health and Human Services' U.S. Food and Drug Administration (FDA). Food standards: amendment of the standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 61: 8 7 8 1 – 9 7. 1996.
- [100] Lawrence M. Mandatory folic acid fortification and the science of 'sociality' [1]. 2006:827-8.
- [101] Hirsch S, De la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin b-12 deficiency in elderly people. 2002:289-91.
- [102] Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DEC. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. 2002:249-53.
- [103] Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Dec;29(12):1003-26.
- [104] Folic acid and the prevention of disease. Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. *Rep Health Soc Subj (Lond)*. 2000;50:i-xv, 1-101.
- [105] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Draft Report On Folate And Disease Prevention. Food Standards Agency and Department of Health 2005.

- [106] Rader JI, Weaver CM, Angyal G. Total folate in enriched cerealgrain products in the United States following fortification. *Food Chem.* 2000;70:275-89.
- [107] Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *The Journal of nutrition.* 2002 Sep;132(9):2792-8.
- [108] Quinlivan EP, Gregory JF, 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan;77(1):221-5.
- [109] Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Cmaj.* 2002 Aug 6;167(3):241-5.
- [110] Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. *Cmaj.* 2002 Aug 6;167(3):237-40.
- [111] De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth defects research.* 2003 Nov;67(11):919-23.
- [112] Health Canada. Canadian Perinatal Health report. In: Minister of Public Works and Government Services. Ottawa, ed. 2003.
- [113] Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2047-8.
- [114] Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A.* 2003 Dec 1;123A(2):123-8.
- [115] Lopez-Camelo JS, Orioli IM, da Graca Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A.* 2005 Jun 1;135(2):120-5.
- [116] Simmons CJ, Mosley BS, Fulton-Bond CA, Hobbs CA. Birth defects in Arkansas: is folic acid fortification making a difference? *Birth defects research.* 2004 Sep;70(9):559-64.
- [117] Feldkamp M, Friedrichs M, Carey JC. Decreasing prevalence of neural tube defects in Utah, 1985-2000. *Teratology.* 2002;66 Suppl 1:S23-8.
- [118] Forrester MB, Merz RD. Rates of selected birth defects in relation to folic acid fortification, Hawaii, 1986-2002. *Hawaii Med J.* 2005 Dec;64(12):300, 2-5.
- [119] Meyer RE, Siega-Riz AM. Sociodemographic patterns in spina bifida birth prevalence trends--North Carolina, 1995-1999. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Sep 13;51(RR-13):12-5.
- [120] Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *Jama.* 2001 Jun 20;285(23):2981-6.
- [121] Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Sep 13;51(RR-13):9-11.

- [122] Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*. 2002 Jul;66(1):33-9.
- [123] Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 May 7;53(17):362-5.
- [124] Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet*. 1994;255(3):131-9.
- [125] Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child*. 1992 Dec;67(12):1442-6.
- [126] Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 May 9;282(6275):1509-11.
- [127] Mersereau MN. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 May 7;53(17):362-5.
- [128] Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):580-6.
- [129] Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B, Sayed A-R, et al. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth defects research*. 2008 Apr;82(4):211-6.
- [130] De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):135-42.
- [131] Safdar OY, Al-Dabbagh AA, Abuelieneen WA, Kari JA. Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005). 2007:1227-9.
- [132] Krampf E, Klein K. [Prematurity in multiple pregnancies]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2007;47(2):64-9.
- [133] Umstad MP, Gronow MJ. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *Med J Aust*. 2003 Jun 16;178(12):613-5.
- [134] Blondel B, Macfarlane A. Rising multiple maternity rates and medical management of subfertility: better information is needed. *Eur J Public Health*. 2003 Mar;13(1):83-6.
- [135] Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med*. 2007 Nov;26(11):1491-8.
- [136] Ochsenbein-Kölble N, Krähenmann F. Geburtshilfliches Management bei Mehrlingen. Ein Leitfaden für eine umfassende Diagnostik. *Gynäkologie*. 2006;5:24-8.

- [137] Muggli EE, Halliday JL, Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Medical Journal of Australia*. 2007 Mar 5;186(5):243-8.
- [138] Mathews F, Murphy M, Wald NJ, Hackshaw A. Twinning and folic acid use. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):291-2.
- [139] Ballas SK, Baxter JK, Riddick G. Folate supplementation and twinning in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2006 Apr;81(4):296-7.
- [140] Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Ronning T, Irgens LM, Baste V, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology*. 2005 Mar;16(2):201-5.
- [141] Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):790-4.
- [142] Kallen B. Use of folic acid supplementation and risk for dizygotic twinning. *Early Hum Dev*. 2004 Nov;80(2):143-51.
- [143] Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):380-4.
- [144] Ericson A, Kallen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res*. 2001 Apr;4(2):63-6.
- [145] Nazer HJ, Aguila RA, Cifuentes OL. [The frequency of twin pregnancies increased in a Chilean hospital associated with periconceptional flour folic acid supplementation] [Spanish]. *Rev Med Chil*. 2006;134.:48-52.
- [146] Signore C, Mills JL, Cox C, Trumble AC. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):757-62.
- [147] Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V, Erickson JD, Petitti DB. Food fortification with folic acid and rate of multiple births, 1994-2000. *Birth defects research*. 2004 Dec;70(12):948-52.
- [148] Kucik J, Correa A. Trends in twinning rates in metropolitan Atlanta before and after folic acid fortification. *J Reprod Med*. 2004 Sep;49(9):707-12.
- [149] Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003 Oct;17(4):378-83.
- [150] Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet A*. 2003 Jun 1;119A(2):137-40.
- [151] Shaw GM, Zhu H, Lammer EJ, Yang W, Finnell RH. Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. *Am J Epidemiol*. 2003 Oct 15;158(8):747-52.
- [152] Parazzini F, Chatenoud L, Bettoni G, Tozzi L, Turco S, Surace M, et al. Selected food intake and risk of multiple pregnancies. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):370-3.
- [153] Nazer HJ, Cifuentes OL, Aguila RA, Juarez HM, Cid RM, Godoy VM, et al. [Effects of folic acid fortification in the rates of malformations at birth in Chile]. *Revista Medica de Chile*. 2007 Feb;135(2):198-204.

- [154] Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. 2005.
- [155] Katz J, West KP, Jr., Khatry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, et al. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):802-7.
- [156] George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002 Oct 16;288(15):1867-73.
- [157] Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Aug;28(8):680-9.
- [158] Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth defects research*. 2007 Jan;79(1):8-15.
- [159] Briggs RM. Vitamin supplementation as a possible factor in the incidence of cleft lip/palate deformities in humans. *Clin Plast Surg*. 1976 Oct;3(4):647-52.
- [160] Conway H. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1958 Nov;22(5):450-3.
- [161] Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*. 1996 Jun;53(6):345-51.
- [162] Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth defects research*. 2004 Nov;70(11):853-61.
- [163] Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*. 1995 Feb;51(2):71-8.
- [164] Fraser FC, Warburton D. No Association of Emotional Stress or Vitamin Supplement During Pregnancy to Cleft Lip or Palate in Man. *Plast Reconstr Surg*. 1964 Apr;33:395-9.
- [165] Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol*. 1996 Jun 15;143(12):1229-34.
- [166] Hill L, Murphy M, McDowall M, Paul AH. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. *J Epidemiol Community Health*. 1988 Mar;42(1):1-7.
- [167] Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology*. 2001 Feb;63(2):79-86.
- [168] Kallen BA, Olausson PO. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reprod Toxicol*. 2002 Jul-Aug;16(4):327-32.
- [169] Loffredo LC, Souza JM, Freitas JA, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001 Jan;38(1):76-83.

- [170] Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol.* 2003 Jul 1;158(1):69-76.
- [171] Saxen I. The association between maternal influenza, drug consumption and oral clefts. *Acta Odontol Scand.* 1975;33(5):259-67.
- [172] Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995 Dec 4;59(4):536-45.
- [173] van Rooij IA, Swinkels DW, Blom HJ, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Vitamin and homocysteine status of mothers and infants and the risk of nonsyndromic orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1155-60.
- [174] Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999 Oct 1;150(7):675-82.
- [175] Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics.* 1999 Dec;104(6):e66.
- [176] Czeizel AE. Folic acid and human malformations: misunderstandings. *Reprod Toxicol.* 2001 Jul-Aug;15(4):441-4.
- [177] Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Periconceptional multivitamin intake during early pregnancy, genetic variation of acetyl-N-transferase 1 (NAT1), and risk for orofacial clefts. *Birth defects research.* 2004 Nov;70(11):846-52.
- [178] Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology.* 1995 May;6(3):212-8.
- [179] Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol.* 2000 May 1;151(9):878-84.
- [180] Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Part 2):1146-51.
- [181] Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology.* 1998 Jan;9(1):95-8.
- [182] Botto LD, Yang Q, Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology.* 2000 May 1;151(9):862-77.
- [183] AKH-Consilium. Abortus (Fehlgeburt). [cited 2008. 25.10.]; Available from: <http://www.akh-consilium.at/daten/abortus.htm#D1>
- [184] Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ (Clinical research ed.)* 1997 Jul 5;315(7099):32-4.
- [185] Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ (Clinical research ed.)* 1989 Aug 26;299(6698):541-5.

- [186] Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):250-3.
- [187] National Health Medical Research Council and Australian Institute of Health and Welfare. Report on Maternal Deaths in Australia, 1994-96. 2001.
- [188] Goyaux N, Alihonou E, Diadiou F, Leke R, Thonneau PF. Complications of induced abortion and miscarriage in three African countries: a hospital-based study among WHO collaborating centers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Jun;80(6):568-73.
- [189] Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res*. 1996 Mar;40(3):235-44.
- [190] Multicentric study of efficacy of periconceptional folic acid containing vitamin supplementation in prevention of open neural tube defects from India. *Indian J Med Res*. 2000 Dec;112:206-11.
- [191] Fleming AF, Hendrickse JP, Allan NC. The prevention of megaloblastic anaemia in pregnancy in Nigeria. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1968 Apr;75(4):425-32.
- [192] Christian P, Khattry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha SR, et al. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003 Mar 15;326(7389):571.
- [193] Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet*. 2001 Sep 8;358(9284):796-800.
- [194] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969 Jul;56(1):111-28.
- [195] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Jama*. 2002 Oct 23-30;288(16):2015-22.
- [196] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002 Nov 23;325(7374):1202.
- [197] Schwammenthal Y, Tanne D, Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurology*. 2004 Aug;3(8):493-5.
- [198] Lühmann D, Schramm S, Raspe H. Wie ist der derzeitige Stellenwert der Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK)?; 2007.
- [199] Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):1005-9, A8.
- [200] Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1876-82.

- [201] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):806-12.
- [202] Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 1;139(1):56-70.
- [203] Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. 2003:56-70.
- [204] Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B-6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. 1998:359-64.
- [205] Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr.* 1996 Aug;64(2):190-6.
- [206] Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 8;162(13):1472-6.
- [207] Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW, Jr. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 2000 Jul 15;152(2):149-62.
- [208] Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. 2007:1876-82.
- [209] Mark SD, Wang W, Fraumeni JF, Jr., Li JY, Taylor PR, Wang GQ, et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 1996 Apr 1;143(7):658-64.
- [210] Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Jama.* 1998 Feb 4;279(5):359-64.
- [211] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation.* 2006 Mar 14;113(10):1335-43.
- [212] Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama.* 2006 Dec 13;296(22):2720-6.
- [213] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *Jama.* 2004 Feb 4;291(5):565-75.
- [214] Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006 Apr 13;354(15):1578-88.

- [215] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1567-77.
- [216] Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: results of the Goes extension study. *Heart*. 2005 Sep;91(9):1213-4.
- [217] Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):420-6.
- [218] Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2006;24(4):379-86.
- [219] Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1108-16.
- [220] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. 2006:1335-43.
- [221] Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut*. 2006 Oct;55(10):1387-9.
- [222] Kim YI. Folate and colorectal cancer: An evidence-based critical review. 2007:267-92.
- [223] Kim YI, Kim Y-I. Role of folate in colon cancer development and progression. *Journal of Nutrition*. 2003 Nov;133(11 Suppl 1):3731S-9S.
- [224] Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem*. 1999 Feb;10(2):66-88.
- [225] Choi SW, Mason JB, Choi S-W, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *Journal of Nutrition*. 2002 Aug;132(8 Suppl):2413S-8S.
- [226] World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective: Washington DC: AICR; 2007 12.09.2008.
- [227] Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1123-8.
- [228] World Health Organization. WHO mortality database [cited 2008. 28.9.]; Available from: <http://www.who.int/whosis/mort/en/>
- [229] World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. . Washington D.C. 2007.
- [230] Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983 Jan 6;301(5895):89-92.
- [231] Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 20;96(15):8681-6.

- [232] Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005 Feb 20;113(5):825-8.
- [233] Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1998 Oct 1;129(7):517-24.
- [234] Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1421-33.
- [235] Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2001 Jan;11(1):65-72.
- [236] Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. *Nutr Cancer*. 2002;43(1):39-46.
- [237] Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20;108(3):433-42.
- [238] Flood A, Velie EM, Chatterjee N, Subar AF, Thompson FE, Lacey JV, Jr., et al. Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr*. 2002 May;75(5):936-43.
- [239] Harnack L, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152-8.
- [240] Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1994 Dec;70(6):1150-5.
- [241] Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol*. 1991 Jun;20(2):368-74.
- [242] Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jul;5(7):487-94.
- [243] La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S, Russo A, Conti E, et al. Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1997 Nov 14;73(4):525-30.
- [244] Le Marchand L, Donlon T, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Seifried A. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2002 Apr;13(3):239-48.
- [245] Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. a case-control study from the canton of Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer*. 2000 Oct;36(16):2115-9.
- [246] Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J, Couillaud C, Belghiti C. Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence? *Nutr Cancer*. 1996;26(3):337-46.

- [247] Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 1999 Apr;79(11-12):1917-22.
- [248] Slattery ML, Potter JD, Coates A, Ma KN, Berry TD, Duncan DM, et al. Plant foods and colon cancer: an assessment of specific foods and their related nutrients (United States). *Cancer Causes Control*. 1997 Jul;8(4):575-90.
- [249] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007 Feb 28;297(8):842-57.
- [250] Shaw S, Jayatilleke E, Herbert V, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism. Role of acetaldehyde/xanthine oxidase-generated superoxide. *Biochem J*. 1989 Jan 1;257(1):277-80.
- [251] Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Feb 15;87(4):265-73.
- [252] Kim YI. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev*. 1999 Oct;57(10):314-21.
- [253] Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Mar;11(3):227-34.
- [254] Bingham S. The fibre-folate debate in colo-rectal cancer. *Proc Nutr Soc*. 2006 Feb;65(1):19-23.
- [255] Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Jama*. 2007 Jun 6;297(21):2351-9.
- [256] Peipins LA, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenomas. *Epidemiol Rev*. 1994;16(2):273-97.
- [257] Neugut AI, Jacobson JS, De Vivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993 Mar-Apr;2(2):159-76.
- [258] Food Standards. Amendment of the Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid. 58 Federal Register 53305-53312 1993.
- [259] Martinez ME, Giovannucci E, Jiang R, Henning SM, Jacobs ET, Thompson P, et al. Folate fortification, plasma folate, homocysteine and colorectal adenoma recurrence. *Int J Cancer*. 2006 Sep 15;119(6):1440-6.
- [260] U.S. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final rule. 21 CFR Parts 136, 137, and 139 Fed Regist 61:8781 – 807. 1996.
- [261] Health Canada. Regulations amending the Food and Drug Regulations (1066). *Canada Gazette, Part I* 131:3702 – 37. 1997.
- [262] Ray JG. Folic acid food fortification in Canada. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 2):S35-9.

- [263] Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol.* 2004 Aug 15;160(4):339-49.
- [264] Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1325-9.
- [265] Tomeo CA, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E, Platz E, Rockhill B, et al. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 3: prevention of colon cancer in the United States. *Cancer Causes Control.* 1999 Jun;10(3):167-80.
- [266] Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997 Feb;112(2):594-642.
- [267] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and disease prevention. Norwich: The Stationary Office 2006.
- [268] Wright AJ, Finglas PM, Dainty JR, Wolfe CA, Hart DJ, Wright DM, et al. Differential kinetic behavior and distribution for pteroylglutamic acid and reduced folates: a revised hypothesis of the primary site of PteGlu metabolism in humans. *The Journal of nutrition.* 2005 Mar;135(3):619-23.
- [269] Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jun;65(6):1790-5.
- [270] Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *The Journal of nutrition.* 2006 Jan;136(1):189-94.
- [271] Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer. *Adv Cancer Res.* 2003;90:127-56.
- [272] O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology.* 2006 Jan;117(1):1-10.
- [273] Ulrich CM, Potter JD. Folate and cancer--timing is everything. *Jama.* 2007 Jun 6;297(21):2408-9.
- [274] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
- [275] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama.* 1998 Feb 18;279(7):535-40.
- [276] Singletary KW, Gapstur SM, Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA.* 2001 Nov 7;286(17):2143-51.
- [277] Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control.* 2006 Aug;17(6):759-70.

- [278] Hillman RS, Steinberg SE. The effects of alcohol on folate metabolism. *Annu Rev Med.* 1982;33:345-54.
- [279] Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of alcohol and folate. *The Journal of nutrition.* 2002 Aug;132(8 Suppl):2367S-72S.
- [280] Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology.* 2001 Jul;12(4):420-8.
- [281] Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. 2005:807-+.
- [282] Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Feb;60(2):280-6.
- [283] Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov 15;98(22):1607-22.
- [284] Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr.* 2007 Aug;86(2):434-43.
- [285] Zhu K, Davidson NE, Hunter S, Yang X, Payne-Wilks K, Roland CL, et al. Methyl-group dietary intake and risk of breast cancer among African-American women: a case-control study by methylation status of the estrogen receptor alpha genes. *Cancer Causes Control.* 2003 Nov;14(9):827-36.
- [286] Chen J, Gammon MD, Chan W, Palomeque C, Wetmur JG, Kabat GC, et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. *Cancer Res.* 2005 Feb 15;65(4):1606-14.
- [287] Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006 Apr;83(4):895-904.
- [288] Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jan 3;99(1):64-76.
- [289] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Aug;12(8):713-20.
- [290] Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):266-9.
- [291] Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: A meta-analysis. 2007:64-76.
- [292] Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. 2000:266-9.

- [293] Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. 2001:420-8.
- [294] Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. 2006:280-6.
- [295] Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. 2006:895-904.
- [296] Cho EY, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SMM, Colditz GA, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. 2003:713-20.
- [297] Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. 2003:161-4.
- [298] Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women. 2006:443-8.
- [299] Zhang SM, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. 1999:1632-7.
- [300] Graham S, Hellmann R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, et al. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol.* 1991 Sep 15;134(6):552-66.
- [301] Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Mar 20;88(6):340-8.
- [302] Thorand B, Kohlmeier L, Simonsen N, Croghan C, Thamm M. Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutr.* 1998 Sep;1(3):147-56.
- [303] Potischman N, Swanson CA, Coates RJ, Gammon MD, Brogan DR, Curtin J, et al. Intake of food groups and associated micronutrients in relation to risk of early-stage breast cancer. 1999:315-21.
- [304] Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 1999;35(2):111-9.
- [305] Negri E, La Vecchia C, Franceschi S. Re: dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Aug 2;92(15):1270-1.
- [306] Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. 2001:260-3.
- [307] Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study. 2001:7136-41.
- [308] Sharp L, Little J, Schofield AC, Pavlidou E, Cotton SC, Miedzybrodzka Z, et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). 2002:65-71.

- [309] Adzersen KH, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. *Nutr Cancer*. 2003;46(2):131-7.
- [310] Chou YC, Lee MS, Wu MH, Shih HL, Yang T, Yu CP, et al. Plasma homocysteine as a metabolic risk factor for breast cancer: findings from a case-control study in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jan;101(2):199-205.
- [311] Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. 2006:1607-22.
- [312] Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control*. 2006 Nov;17(9):1209-13.
- [313] Le Marchand L, Haiman CA, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Dec;13(12):2071-7.
- [314] Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004 Dec 11;329(7479):1375-6.
- [315] Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *Jama*. 1999 May 5;281(17):1632-7.
- [316] Sellers TA, Grabrick DM, Vierkant RA, Harnack L, Olson JE, Vachon CM, et al. Does folate intake decrease risk of postmenopausal breast cancer among women with a family history? *Cancer Causes Control*. 2004 Mar;15(2):113-20.
- [317] Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *Jama*. 2008 Nov 5;300(17):2012-21.
- [318] Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort. 2007:434-43.
- [319] Schwartz SO, Kaplan SR, Armstrong BE. The long-term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. *J Lab Clin Med*. 1950 Jun;35(6):894-8.
- [320] Biesalski H-K, Adam O. Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe : Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen. Stuttgart {[u.a.]: Thieme 2002.
- [321] Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc*. 2007 Nov;66(4):548-58.
- [322] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006 Nov;5(11):949-60.
- [323] Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B-12 concentrations without macrocytosis is higher in the post folic acid fortification period than in the pre folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):1187-92.
- [324] Pietrzik K, Golly I, Loew D. Vitamin B12. *Handbuch Vitamine Für Prophylaxe, Beratung und Therapie*. München: Urban&Fischer 2008:127ff.

- [325] Elsborg L, Lung V, Bastrup-Madsen P. Serum vitamin B12 levels in the aged. *Acta Med Scand.* 1976;200(4):309-14.
- [326] Elwood PC, Shinton NK, Wilson CI, Sweetnam P, Frazer AC. Haemoglobin, vitamin B12 and folate levels in the elderly. *British journal of haematology.* 1971 Nov;21(5):557-63.
- [327] Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jul;60(1):2-11.
- [328] Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Dec;40(12):1197-204.
- [329] van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug;68(2):328-34.
- [330] Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:357-77.
- [331] Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR, Zeller JA, Cox C, Williamson RE, et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1474-7.
- [332] Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B-12 concentrations without macrocytosis is higher in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period. 2007:1187-92.
- [333] Crosby WH. The danger of folic acid in multivitamin preparations. *Mil Med.* 1960 Apr;125:233-5.
- [334] Ellison AB. Pernicious anemia masked by multivitamins containing folic acid. *J Am Med Assoc.* 1960 May 21;173:240-3.
- [335] Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990 Jun;34(2):90-8.
- [336] Ross JF, Belding H, Paegel BL. The development and progression of subacute combined degeneration of the spinal cord in patients with pernicious anemia treated with synthetic pteroylglutamic (folic) acid. *Blood.* 1948 Jan;3(1):68-90.
- [337] Chodos RB, Ross JF. The effects of combined folic acid and liver extract therapy. *Blood.* 1951 Dec;6(12):1213-33.
- [338] Victor M, Lear AA. Subacute combined degeneration of the spinal cord; current concepts of the disease process; value of serum vitamin B12; determinations in clarifying some of the common clinical problems. *The American journal of medicine.* 1956 Jun;20(6):896-911.
- [339] Conley CL, Krevans JR. Development of neurologic manifestations of pernicious anemia during multivitamin therapy. *N Engl J Med.* 1951 Oct 4;245(14):529-31.
- [340] Will JJ, Mueller JF, Brodine C, Kiely CE, Friedman B, Hawkins VR, et al. Folic acid and vitamin B12 in pernicious anemia; studies on patients treated with these substances over a ten year period. *J Lab Clin Med.* 1959 Jan;53(1):22-38.

- [341] Bethell FH, Sturgis CC. The relation of therapy in pernicious anemia to changes in the nervous system; early and late results in a series of cases observed for periods of not less than ten years, and early results of treatment with folic acid. *Blood*. 1948 Jan;3(1):57-67.
- [342] Wagley PF. Neurologic disturbances with folic acid therapy. *N Engl J Med*. 1947 Jan 1;238(1):11-5.
- [343] Berk L, Bauer J, Castle W. A report of 12 patients treated with synthetic pteroylglutamic acid with comments on the pertinent literature. *S Afr Med J* 1948;22:604-11.
- [344] Best CN. Subacute combined degeneration of spinal cord after extensive resection of ileum in Crohn's disease: report of a case. *Br Med J*. 1959 Oct 31;2(5156):862-4.
- [345] Spies T, Stone R. Liver extract, folic acid, and thymine in pernicious anemia and subacute combined degeneration. *Lancet*. 1947;1:174-6.
- [346] Hall B, Watkins C. Experience with pteroylglutamic (synthetic folic) acid in the treatment of pernicious anemia. *J Lab Clin Med*. 1947;32:622-34.
- [347] Heinle RW, Dingle JT, Weisberger AS. Folic acid in the maintenance of pernicious anemia. *J Lab Clin Med*. 1947 Aug;32(8):970-81.
- [348] Jacobson SD, Berman L, et al. Folic acid therapy; its effect as observed in two patients with pernicious anemia and neurologic symptoms. *J Am Med Assoc*. 1948 Jul 3;137(10):825-7.
- [349] Heinle R, Welch A. Folic acid in pernicious anemia: Failure to prevent neurologic relapse. *J Am Med Assoc*. 1947;133:739-41.
- [350] Spies TD, Stone RE, et al. The association between gastric achlorhydria and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Postgrad Med*. 1948 Aug;4(2):89-95.
- [351] Fowler WM, Hendricks AB. Folic acid and the neurologic manifestations of pernicious anemia. *Am Pract Dig Treat*. 1949 Jun;3(10):609-13.
- [352] Vilter C, Vilter R, Spies T. The treatment of pernicious and related anemias with synthetic folic acid. 1. Observations on the maintenance of a normal hematologic status and on the occurrence of combined system disease at the end of one year. *J Lab Clin Med*. 1947;32:262-73.
- [353] Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother*. 1995 Jul-Aug;29(7-8):726-35.
- [354] Ranganathan LN, Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD004304.
- [355] Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med*. 1996 Aug 12-26;156(15):1638-44.
- [356] Backman N, Holm AK, Hanstrom L, Blomquist HK, Heijbel J, Safstrom G. Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. *Scand J Dent Res*. 1989 Jun;97(3):222-32.
- [357] Bowe JC, Cornish EJ, Dawson M. Evaluation of folic acid supplements in children taking phenytoin. *Dev Med Child Neurol*. 1971 Jun;13(3):343-54.
- [358] Drew HJ, Vogel RI, Molofsky W, Baker H, Frank O. Effect of folate on phenytoin hyperplasia. *J Clin Periodontol*. 1987 Jul;14(6):350-6.

- [359] Gibberd FB, Nicholls A, Wright MG. The influence of folic acid on the frequency of epileptic attacks. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981 Jan;19(1):57-60.
- [360] Grant RH, Stores OP. Folic acid in folate-deficient patients with epilepsy. *Br Med J*. 1970 Dec 12;4(5736):644-8.
- [361] Horwitz SJ, Klipstein FA, Lovelace RE. Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy. *Lancet*. 1968 Mar 16;1(7542):563-5.
- [362] Jensen ON, Olesen OV. Subnormal serum folate due to anticonvulsive therapy. A double-blind study of the effect of folic acid treatment in patients with drug-induced subnormal serum folates. *Arch Neurol*. 1970 Feb;22(2):181-2.
- [363] Mattson RH, Gallagher BB, Reynolds EH, Glass D. Folate therapy in epilepsy. A controlled study. *Arch Neurol*. 1973 Aug;29(2):78-81.
- [364] Ralston AJ, Snaith RP, Hinley JB. Effects of folic acid on fit-frequency and behaviour in epileptics on anticonvulsants. *Lancet*. 1970 Apr 25;1(7652):867-8.
- [365] Swain GR, Burns KA, Etkind P. Preparedness: medical ethics versus public health ethics. *J Public Health Manag Pract*. 2008 Jul-Aug;14(4):354-7.
- [366] Buchanan DR. Ethics in Public Health Research. Autonomy, Paternalism, and Justice: Ethical Priorities in Public Health. *American Journal of Public Health*. 2008 January 2008;98(1):15-21.
- [367] Schröder P. Public-Health-Ethik in Abgrenzung zur Medizinethik. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*: Springer Medizin Verlag 2007:103-11.
- [368] Raffensberger CTJ. *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*. Island press. 1999.
- [369] Fletcher RJ, Bell IP, Lambert JP. Public health aspects of food fortification: a question of balance. *Proc Nutr Soc*. 2004 Nov;63(4):605-14.
- [370] Gezondheidsraad. Towards an optimal use of folic acid. In: Netherlands HCot, ed. 2008.
- [371] Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006 Apr 22;367(9519):1352-61.
- [372] Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychological Science in the Public Interest*. 2008;8:53-96.
- [373] Gujska E, Majewska K. Effect of baking process on added folic acid and endogenous folates stability in wheat and rye breads. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*. 2005 Jun;60(2):37-42.

Glossar

5-MTHF	5-Methyl- Tetrahydrofolsäure
AED	Antiepileptic drugs
BEUC	The European Consumers´Organisation Dachverband der unabhängigen europäischen Konsumentenschutzorganisationen
BfR	Bundesinstitut für Risikoforschung
CVD	Cardiovascular Disease
DACH	Kunstwort für Deutschland, Österreich und die Schweiz Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), die Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), die Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) sowie die Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE)
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRI	Dietary Reference Intake
EAR	Estimated Average Requirement
FÄ	Folat-Äquivalänt
FSA	Food Standards Agency
ICD	International Classification of Disease
LOAEL	Lowest–Observed–Adverse–Effect Level
MCV	Mean Corpuscular Volume
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	5,10-Methylen tetrahydrofolat-Reductase
NF	Nahrungs-Folat
NOAEL	No-Observed–Adverse–Effect Level
NRD	Neuralrohrdefekte
OR	Odds Ratio
ÖSTAT	Statistik Austria
PGA	Pteroylmonoglutaminsäure
RDA	Recommended Daily Allowance
RRR	Reduktion des relativen Risikos
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SMA	Serum Methylmalonsäure
THF	Tetrahydrofolsäure
UL	Upper Levels / Unbedenklichkeitsgrenze
VO	Verordnung

Suchstrategien

(1) incidence of foetal abnormalities other than NTDs

1.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/
2	Folate.mp.
3	folacin.mp.
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp Abnormalities, Drug-Induced/ or exp Limb Deformities, Congenital/ or exp Congenital Abnormalities/ or exp Heart Defects, Congenital/ or f?etal defects.mp. or exp Fetal Diseases/
11	10 not neural tube defects.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
12	9 and 11 (200)
13	limit 12 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))
14	exp Folic Acid/
15	Folate.mp.
16	folacin.mp.
17	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.
18	14 or 15 or 16 or 17
19	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
20	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
21	19 or 20
22	18 and 21
23	exp Abnormalities, Drug-Induced/ or exp Limb Deformities, Congenital/ or exp Congenital Abnormalities/ or exp Heart Defects, Congenital/ or f?etal defects.mp. or exp Fetal Diseases/ (
24	23 not Neural tube defects.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
25	22 and 24
26	limit 25 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))
27	exp Folic Acid/
28	Folate.mp.
29	folacin.mp.
30	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.

31	27 or 28 or 29 or 30
32	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
33	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
34	32 or 33
35	31 and 34
36	exp Abnormalities, Drug-Induced/ or exp Limb Deformities, Congenital/ or exp Congenital Abnormalities/ or exp Heart Defects, Congenital/ or f?etal defects.mp. or exp Fetal Diseases/
37	36 not Neural tube defects. mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
38	35 and 37
39	limit 38 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))
40	from 39 keep 1-35
41	from 39 keep 1-35
42	from 39 keep 1-35

1.2 Suchstrategie für EMBASE

Datum: 18.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	(folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin' /syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)
#2.	((folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)) AND ((fetal AND 'abnormalities'/syn AND [1993-2008]/py) NOT (neural AND 'tube'/syn AND defects AND [1993-2008]/py))
#3.	((folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)) AND ((fetal AND 'abnormalities'/syn AND [1993-2008]/py) NOT (neural AND 'tube'/syn AND defects AND [1993-2008]/py)) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

1.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND acid OR folacin OR folate OR food AND fortification AND supplementation OR intake AND fetal AND defects NOT neural AND tube RESTRICT YR 1993 2008
--

(2) risk of miscarriage

2.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 18.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/
2	Folate.mp.
3	folacin.mp.
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp Risk/
11	Miscarriage.mp. or exp Abortion, Spontaneous/
12	10 and 11
13	9 and 12
14	limit 13 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))

2.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 18.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	((folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)) AND (('risk'/exp AND [1993-2008]/py) AND ('miscarriage'/syn AND [1993-2008]/py))
#2.	((folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)) AND (('risk'/exp AND [1993-2008]/py) AND ('miscarriage'/syn AND [1993-2008]/py)) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

2.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND Acid OR Folate AND Abortion, AND Spontaneous RESTRICT YR 1993 2008
--

(3) Coronary Vascular Disease

3.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 18.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/
2	Folate.mp.)
3	folacin.mp.
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp Cardiovascular Diseases/
11	exp Coronary Artery Disease/
12	exp Stroke/
13	10 or 11 or 12
14	exp Ascorbic Acid/ or exp Vitamin E/ or exp Cholecalciferol/ or exp Vitamin A/ or exp Vitamin B12/
15	9 and 13
16	5 not 14
17	8 and 16
18	13 and 17
19	limit 18 to (humans and yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))
20	from 19 keep 1-156

3.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 18.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	(folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)
#2.	cardiovascular AND diseases AND [1993-2008]/py
#3.	coronary AND 'artery'/syn AND diseases AND [1993-2008]/py
#4.	'stroke'/exp AND [1993-2008]/py
#5.	#2 OR #3 OR #4
#6.	#1 AND #5
#7.	#1 AND #5 AND ([meta analysis] / lim OR [systematic review]/lim)

3.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

folic AND acid OR folacin OR folate OR food AND fortification RESTRICT
YR 1993 2008**(4) Breast cancer**

Suchstrategie für Medline

Datum: 18.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ (22752)
2	Folate.mp. (13324)
3	folacin.mp. (192)
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp. (6307)
5	1 or 2 or 3 or 4 (33758)
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp. (56996)
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/ (164479)
8	6 or 7 (212355)
9	5 and 8 (7340)
10	exp Risk/ (537301)
11	breast cancer.mp. or exp Breast Neoplasms/ (174824)
12	10 and 11 (17674)
13	9 and 12 (57)
14	limit 13 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review")) (17)
15	from 14 keep 1-17 (17)

4.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 18.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	(folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)
#2.	'risk'/exp AND [1993-2008]/py
#3.	'breast'/syn AND 'cancer'/syn AND [1993-2008]/py
#4.	#2 AND #3
#5.	#1 AND #4
#6.	#1 AND #4 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

4.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

follic AND acid OR folacin OR folate OR food AND fortification AND breast AND cancer RESTRICT YR 1993 2008

(5) Colon cancer

5.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 18.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ (22752)
2	Folate.mp. (13324)
3	folacin.mp. (192)
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp. (6307)
5	1 or 2 or 3 or 4 (33758)
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp. (56996)
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/ (164479)
8	6 or 7 (212355)
9	5 and 8 (7340)
10	exp Risk/ (537301)
11	colon cancer.mp. or exp Colonic Neoplasms/ (62014)
12	precursor.mp. (99714)
13	exp Adenoma/ (70666)
14	12 and 13 (554)
15	11 or 14 (62473)
16	10 and 15 (4090)
17	9 and 16 (64)
18	limit 17 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review")) (14)
19	from 18 keep 1-14 (14)

5.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 18.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	(folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py) AND ('supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py)
#2.	'risk'/exp AND [1993-2008]/py
#3.	'colon'/syn AND 'cancer'/syn AND [1993-2008]/py
#5.	adenomas AND [1993-2008]/py
#6.	'precursor'/syn AND [1993-2008]/py
#7.	#5 AND #6
#8.	#3 OR #7
#9.	#2 AND #8
#10.	#1 AND #9
#11.	#1 AND #9 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

5.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

folic AND acid OR folacin OR folate OR food AND fortification AND colon AND cancer RESTRICT YR 1993 2008
--

(6) NTD

6.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 1 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ or exp Food, Fortified/ or Food Fortification.mp.
2	Folate.mp.
3	Folacin.mp.
4	1 or 2 or 3
5	intake.mp.
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	exp Neural Tube Defects/ or ntd.mp.
10	8 and 9
11	limit 10 to yr="2007 - 2008"
12	from 11 keep 1-73

6.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 10.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py
#2.	'supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py
#3.	#1 AND #2
#23.	neural AND 'tube'/syn AND defect# AND [2007-2008]/
#24.	#3 AND #23

6.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND Acid OR Folate OR Folacin OR Food AND Fortification AND neural AND tube AND defect OR neural AND tube AND defects RESTRICT YR 2007 2008

(7) twins

7.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 1 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ or exp Food, Fortified/ or Food Fortification.mp.
2	Folate.mp.
3	Folacin.mp.
4	1 or 2 or 3
5	intake.mp.
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	twinning.mp. or exp Pregnancy, Multiple/ or exp Twins/ or exp Twins, Monozygotic/ or exp Twinning, Monozygotic/ or exp Twins, Dizygotic/
10	8 and 9 (31)
11	limit 10 to yr="2007 - 2008"
12	from 11 keep 1

7.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 10.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py
#2.	'supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py
#3.	#1 AND #2
#25.	'twins'/syn OR 'twinning'/syn OR multiple AND 'pregnancy'/syn AND [2007-2008]/py
#26.	#3 AND #25

7.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND acid OR folate OR folacin OR food AND fortification AND supplementation OR intake AND twinning OR twins OR multiple AND pregnancy RESTRICT YR 2007 2008

(8) blood folate status

8.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 1 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ or exp Food, Fortified/ or Food Fortification.mp.
2	Folate.mp.
3	Folacin.mp.
4	1 or 2 or 3
5	intake.mp.
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	exp Blood/
10	8 and 9
11	limit 10 to yr="2007 - 2008"
12	from 11 keep 1-41

8.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 10.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py
#2.	'supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py
#3.	#1 AND #2
#27.	'blood'/exp AND [2007-2008]/py
#28.	#3 AND #27

8.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND acid OR folate OR folacin OR food AND fortification AND supplementation OR intake AND blood RESTRICT YR 2007 2008

(9) Maskierung von Vit B12 Mangel durch Folsäuregabe

9.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 1 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/
2	Folate.mp.
3	folacin.mp.
4	exp Food, Fortified/ or food fortification.mp.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	exp Energy Intake/ or intake.mp. or exp Eating/
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp Vitamin B12 Deficiency/
11	9 and 10
12	limit 11 to (yr="1993 - 2008" and (meta analysis or "review"))
13	from 12 keep 1-10

9.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 10.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py
#2.	'supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py
#3.	#1 AND #2
#29.	'vitamin'/exp AND 'b12'/exp AND [1993-2008]/py
#30.	deficiency AND [1993-2008]/py
#31.	#29 AND #30
#32.	#3 AND #31

9.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND acid OR folate OR folacin OR food AND fortification AND supplementation OR intake AND vitamin AND B12 AND deficiency
RESTRICT YR 1993 2008

(10) Interaktion Folsäure/Antiepileptika

10.1 Suchstrategie für Medline

Datum: 12.07.2008

Datenbank: MEDLINE(R) 1950 to July Week 1 2008

Datenbankanbieter: Ovid

1	exp Folic Acid/ or exp Food, Fortified/ or Food Fortification.mp.
2	Folate.mp.
3	Folacin.mp.
4	1 or 2 or 3
5	intake.mp.
6	exp Dietary Supplements/ or supplementation.mp.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	exp Epilepsy/
10	exp Anticonvulsants
11	9 or 10
12	8 and 11
13	limit 12 to yr="1993 - 2008"
14	limit 13 to ("review articles" and yr="1993 - 2008")
15	from 14 keep 1-18

10.2 Suchstrategie für Embase

Datum: 10.07.2008

Datenbank: Embase

Datenbankanbieter: Embase

#1.	folic AND 'acid'/syn OR 'folate'/syn OR 'folacin'/ syn OR 'food'/syn AND fortification AND [1993-2008]/py
#2.	'supplementation'/exp OR intake AND [1993-2008]/py
#3.	#1 AND #2
#33.	'epilepsy'/exp AND [1993-2008]/py
#34.	anticonvulsant# AND [1993-2008]/py
#35.	#33 OR #34
#36.	#3 AND #35

10.3 Suchstrategie für DARE/NHS EED/HTA

Datum: 12.07.2008

Datenbank: CRD Datenbank

Datenbankanbieter: Centre for Reviews and Dissemination, York

Folic AND acid OR folate OR folacin OR food AND fortification RESTRICT YR 1993 2008
