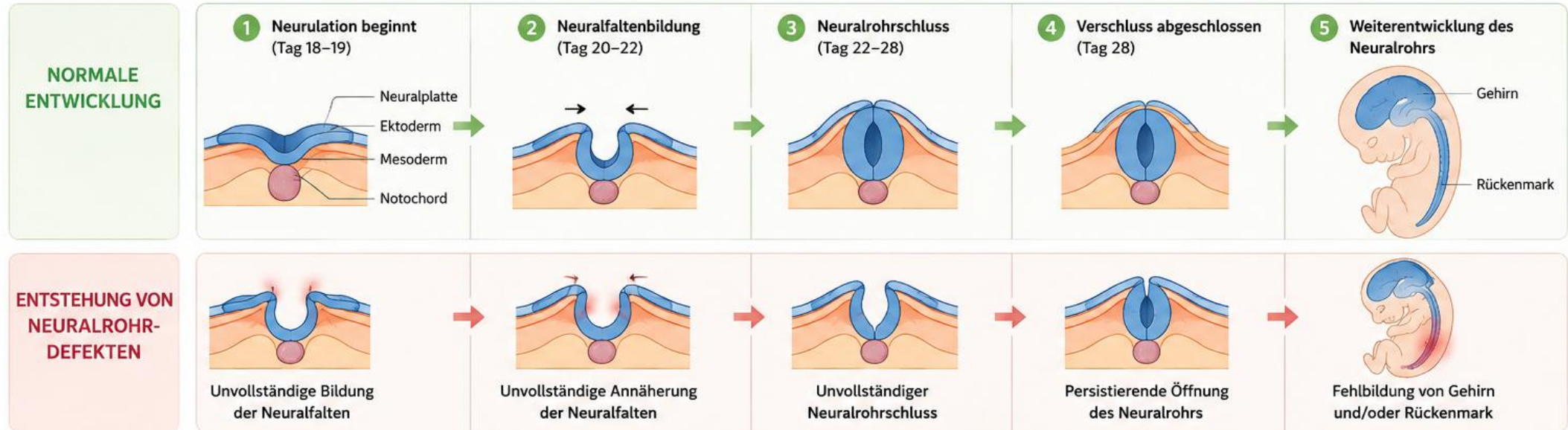


**Brauchen wir in Deutschland
eine generelle Folsäuresupplementierung?**



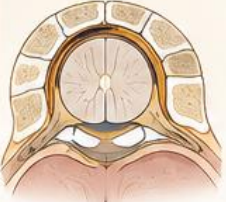
Entwicklung von Neuralrohrdefekten

Neuralrohrdefekte entstehen, wenn sich das Neuralrohr während der frühen Embryonalentwicklung nicht vollständig schließt.



HÄUFIGSTE NEURALROHRDEFEKTE (Beispiele)

Spina bifida occulta



- Fehlverschluss der Wirbelbögen
- Haut intakt
- Meist keine oder geringe Symptome

Haarefleck oder Grübchen

Meningozele



- Austritt der Hirnhäute (Meningen) durch Öffnung
- Nervengewebe meist nicht betroffen
- Variable Symptome

Meningozelensack (gefüllt mit Liquor)

Myelomeningozele



- Austritt von Hirnhäuten und Rückenmark/ Nerven
- Häufig neurologische Ausfälle
- Erfordert in der Regel chirurgische Behandlung

Austritt von Rückenmark und Nerven

WICHTIGE FAKTEN



Neuralrohrschluss erfolgt zwischen Tag 22 und 28 nach der Befruchtung (4.–5. Schwangerschaftswoche).



Ausreichende Folsäurezufuhr (vor der Empfängnis und in der frühen Schwangerschaft) kann das Risiko senken.



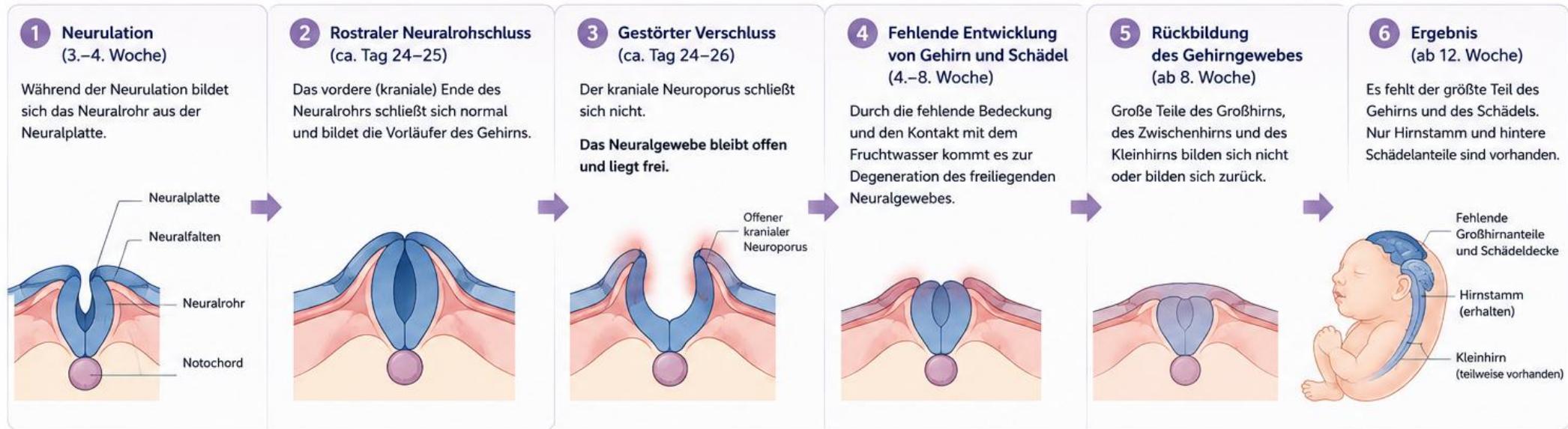
Inzidenz: ca. 1–2 von 1.000 Lebendgeborenen (weltweit unterschiedlich).



Neuralrohrdefekte sind komplexe Fehlbildungen mit multifaktorieller Genese (z. B. genetische Faktoren, Folsäuremangel, Diabetes mellitus, bestimmte Medikamente, Hyperthermie).

Entstehung einer Anenzephalie

Anenzephalie entsteht durch eine fehlende Entwicklung großer Teile des Gehirns und des Schädels, bedingt durch eine gestörte Schließung des rostralen (kranialen) Neuralrohrs.



AUSSEHEN UND FOLGE

- Fehlende Schädeldecke und fehlende Großhirnanteile
- Gesichtsskelett oft flach und zurückgebildet
- Das Baby ist nicht lebensfähig. Die Lebenserwartung beträgt in der Regel nur wenige Stunden bis Tage.



WAS LÄUFT FEHL?

Fehlender Verschluss des kranialen Neuroporus
↓
Freiliegendes Neuralgewebe ohne Schutz durch Knochen und Haut
↓
Degeneration und fehlende Entwicklung von Gehirn und Schädel

MÖGLICHE URSACHEN / RISIKOFAKTOREN

- Folsäuremangel vor und in der frühen Schwangerschaft (wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor)
- Genetische Faktoren
- Hyperthermie (z. B. hohes Fieber) in der Frühschwangerschaft
- Bestimmte Medikamente/Expositionen (z. B. Valproat)
- Diabetes mellitus der Mutter

HÄUFIGKEIT



Anenzephalie tritt bei etwa
1–3 von 10.000
Lebendgeburten auf.

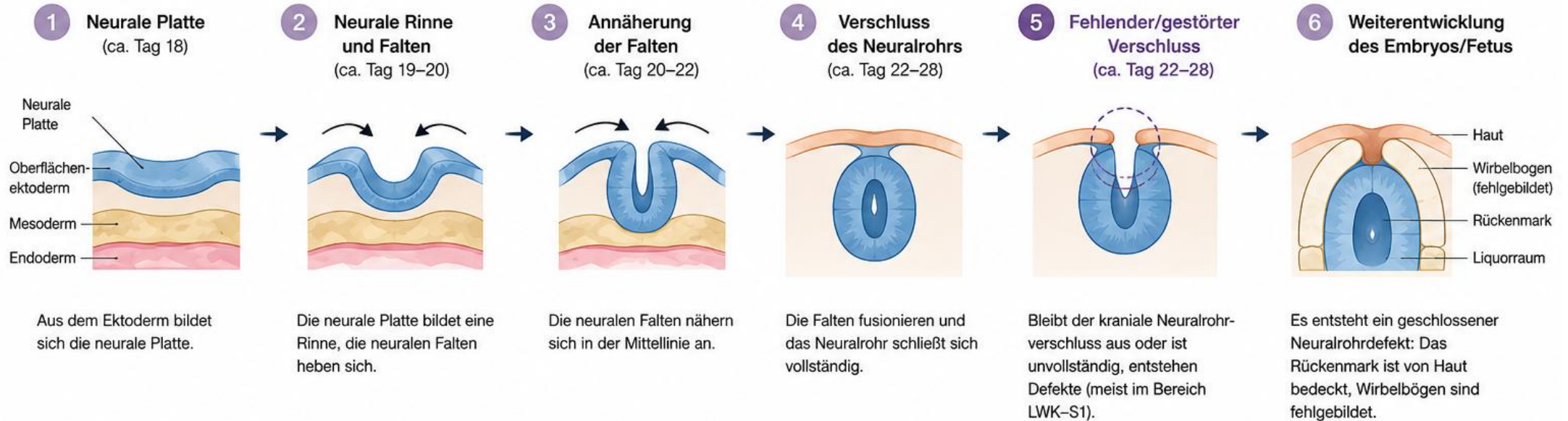
Häufigkeit kann je nach Region und Risikofaktoren variieren.



Wichtig: Eine ausreichende Folsäurezufuhr (400 µg/Tag, bei Risikofaktoren 4–5 mg/Tag) vor und bis mindestens zur 12. Schwangerschaftswoche kann das Risiko für Neuralrohrdefekte deutlich senken.

Entstehung von geschlossenen Neuralrohrdefekten

Fehlbildung durch unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs während der Embryonalentwicklung



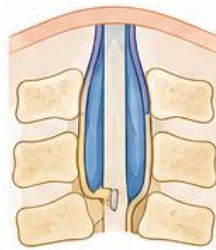
Folge: Störung von Rückenmark, Nerven und Knochen im betroffenen Segment

Risikofaktoren

- Folsäuremangel
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Antiepileptika (z. B. Valproat)
- Hyperthermie
- Rauchen
- Genetische Faktoren

Beispiele für geschlossene Neuralrohrdefekte

Spina bifida occulta (häufigste Form)



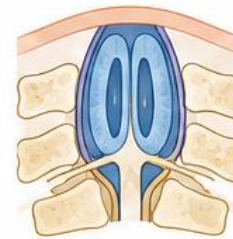
- Spaltbildung der Wirbelbögen (meist LWK–S1)
- Haut intakt
- Meist keine oder geringe neurologische Symptome

Spinales Lipom (tethered cord möglich)



- Fettgewebe ist mit dem Rückenmark verbunden
- Fixierung („tethered cord“)
- Mögliche Symptome: Schmerzen, motorische und sensible Defizite, Blasen-/Darmstörung

Diastematomyelie (selten)



- Spaltung des Rückenmarks durch knöchernen oder bindegewebigen Septum
- Variable neurologische Symptome



Prävention: Ausreichende Folsäurezufuhr (400 µg/Tag) bereits vor und in der Frühschwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte deutlich senken.

Preventable Spina Bifida and Anencephaly in Europe

Rima Obeid^{*1}, Klaus Pietrzik², Godfrey Oakley³, Vijaya Kancherla³, Wolfgang Holzgreve⁴, and Simon Wieser⁵

BACKGROUND: Promotion of voluntary folic acid supplement use among women of reproductive age has been proven to be ineffective in lowering the risk of neural tube defects in Europe. **METHODS:** Using surveillance data from all births covered by the full member countries of the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), we estimated the total prevalence of spina bifida and anencephaly per 10,000 births between 2000 and 2010. We also estimated additional lifetime direct medical costs among individuals with spina bifida, compared with those without, in Germany for the year 2009. **RESULTS:** During the study period, there were 7478 documented cases of spina bifida and anencephaly among the 9,161,189 births, with an estimated average combined prevalence of 8.16 per 10,000 births (95% confidence interval, 7.98–8.35). For the 241 spina bifida-affected live births in 2009 in Germany, the estimated additional lifetime direct medical costs compared with non-spina bifida affected births were €65.5 million. Assuming a 50% reduction in the prevalence if folic acid has been provided to all

women before pregnancy, 293 spina bifida cases could have been prevented in Germany in 2009. The estimated lifetime direct medical cost saving for the live births in 2009 was €32.9 million assuming a 50% reduction, or €26.1 million assuming a 40% risk reduction. **CONCLUSION:** Europe has an epidemic of spina bifida and anencephaly compared with countries with mandatory folic acid fortification policy. Primary prevention through mandatory folic acid fortification would considerably reduce the number of affected pregnancies, and associated additional costs.

Birth Defects Research (Part A) 00:000–000, 2015.

© 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: anencephaly; economic; folic acid; fortification; pregnancy; prevention; spina bifida; infant mortality

Anenzephalie und Spina bifida sind die zwei schwerwiegendsten Neuralrohrdefekte (NTD)

Sie entstehen durch einen unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs bis zur 4. Schwangerschaftswoche bzw. bis zum 28. Tag nach der Empfängnis (CDC, 2010)

Säuglinge mit Anenzephalie sterben in der Regel während oder kurz nach der Geburt

Menschen mit Spina bifida hingegen sind von lebenslanger Krankheitsbelastung und Behinderung betroffen und haben im Vergleich zu ihren Altersgenossen ein zehnfach erhöhtes Sterberisiko

(CDC, 2010; Oakeshott et al., 2010; Wang et al., 2010; Kancherla et al., 2014)

Um bis zum Jahr 2024 alle durch Folsäure vermeidbaren Fälle von Spina bifida und Anenzephalie zu verhindern, veröffentlichte die **Teratology Society** eine Resolution mit der Empfehlung, dass:

„Alle Regierungen eine verpflichtende Anreicherung zentral produzierter Lebensmittel mit Folsäure einführen sollten, um nahezu allen Erwachsenen zusätzlich mindestens 150 µg Folsäure pro Tag bereitzustellen“

(Smith und Lau, 2014)

Auf Grundlage dieser überzeugenden Evidenz haben mehrere Länder, darunter die Vereinigten Staaten und Kanada, erfolgreich eine verpflichtende Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure eingeführt.

Dadurch konnte die Häufigkeit von Spina bifida und Anenzephalie auf etwa **5,0 Fälle pro 10.000 Lebendgeburten** gesenkt werden.

(De Wals et al., 2008; Williams et al., 2015)

TABLE 1. Prevalence of Spina Bifida and Anencephaly in EUROCAT (Full Member Countries) and Germany, 2000 to 2010

Birth outcome	Europe ^a (Total births = 9,161,189)		Germany ^b (Total births = 227,781)	
	Number (%) ^c	Prevalence per 10,000 births (95% CI)	Number (%)	Prevalence per 10,000 births (95% CI)
All NTD forms ^d				
Live births	2327 (27.7)	2.55 (2.45 – 2.66)	83 (33.9)	3.66 (2.91 – 4.53)
Fetal deaths/stillbirths ^e	375 (4.5)	0.41 (0.37 – 0.45)	5 (2.0)	0.22 (0.07 – 0.51)
TOPFA	5698 (67.8)	6.22 (6.06 – 6.38)	157 (64.1)	6.89 (5.86 – 8.06)
<i>Total</i>	<i>8400</i>	<i>9.17 (8.97 – 9.37)</i>	<i>245</i>	<i>10.76 (9.45 – 12.19)</i>
Anencephaly				
Live births	297 (9.2)	0.33 (0.29 – 0.37)	3 (5.4)	0.13 (0.03 – 0.39)
Fetal deaths/stillbirths	242 (7.5)	0.26 (0.23 – 0.30)	2 (3.6)	0.09 (0.01 – 0.32)
TOPFA	2682 (83.3)	2.93 (2.82 – 3.04)	51 (91.1)	2.24 (1.67 – 2.94)
<i>Total</i>	<i>3221</i>	<i>3.52 (3.40 – 3.64)</i>	<i>56</i>	<i>2.46 (1.86 – 3.19)</i>
Spina bifida				
Live births	1734 (40.7)	1.90 (1.81 – 1.99)	69 (44.8)	3.04 (2.37 – 3.85)
Fetal deaths/stillbirths	98 (2.3)	0.11 (0.09 – 0.13)	3 (1.9)	0.13 (0.03 – 0.39)
TOPFA	2425 (57.0)	2.65 (2.54 – 2.75)	82 (53.2)	3.60 (2.86 – 4.47)
<i>Total</i>	<i>4257</i>	<i>4.65 (4.51 – 4.79)</i>	<i>154</i>	<i>6.76 (5.74 – 7.92)</i>
Anencephaly and Spina Bifida				
Live Births	2031 (27.1)	2.22 (2.12 – 2.32)	72 (34.3)	3.16 (2.51 – 3.98)
Fetal deaths/stillbirths	340 (4.6)	0.37 (0.33 – 0.41)	5 (2.4)	0.22 (0.09 – 0.53)
TOPFA	5107 (68.3)	5.57 (5.42 – 5.73)	133 (63.3)	5.84 (4.93 – 6.92)
<i>Total</i>	<i>7478</i>	<i>8.16 (7.98 – 8.35)</i>	<i>210</i>	<i>9.22 (8.05 – 10.55)</i>

^aThe total number of births actually covered by EUROCAT from all full member countries, including Germany during the study duration.

^bThe total number of births actually covered by the German registers combined (Mainz and Saxony-Anhalt) between 2000 and 2010.

^cPercentage of the total number in the same category.

^dInclude anencephaly, spina bifida, and encephalocele (excluding cases with known genetic conditions).

^eStillbirths were identified after 20 week gestation.

CI, confidence interval; EUROCAT, European Surveillance of Congenital Anomalies; NTD, neural tube defects; TOPFA, termination of pregnancy following prenatal diagnosis.

TABLE 2. Prevalence per 10,000 Births (95%CI) of All Neural Tube Defects and Spina Bifida in Germany (EUROCAT) and the Number of Cases Estimated from the Annual Births in the Country (2000 to 2010)

Birth year	Germany EUROCAT registers ^a					Germany	
	Total births actually covered = 227,781					Adjusted to annual births	
	Births covered by the German registers ^a	All NTD forms ^b		Spina bifida only		Annual births in Germany	Number of births with spina bifida (95% CI) ^c
		n	Prevalence (95% CI)	n	Prevalence (95% CI)		
2000	21765	29	13.32 (8.92–19.14)	23	10.57 (6.70–15.86)	766999	813 (514–1220)
2001	21188	25	11.80 (7.63–17.42)	18	8.50 (5.03–13.43)	734475	624 (367–984)
2002	20938	22	10.51 (6.58–15.91)	13	6.21 (3.30–10.62)	719250	446 (237–762)
2003	20129	26	12.92 (8.44–18.93)	10	4.97 (2.37–9.15)	706721	389 (191–693)
2004	20554	30	14.60 (9.85–20.84)	20	9.73 (5.94–15.03)	705622	755 (473–1143)
2005	20378	12	5.89 (3.04–10.29)	8	3.93 (1.68–7.75)	685795	267 (117–535)
2006	20076	15	7.47 (4.18–12.33)	9	4.48 (2.04–8.52)	672724	303 (135–572)
2007	20793	16	7.69 (4.39–12.50)	9	4.33 (1.97–8.23)	684862	294 (137–562)
2008	21056	30	14.25 (9.61–20.34)	17	8.07 (4.70–12.93)	682514	587 (348–921)
2009	20373	27	13.25 (8.73–19.28)	19	9.33 (5.61–14.57)	665126	585 (346–931)
2010	20531	13	6.33 (3.36–10.83)	8	3.90 (1.67–7.69)	677947	264 (115–522)
Mean (2000–2010)	20707	22	10.76 (9.45–12.19)	14	6.76 (5.74–7.92)	700185	484 (271–804)

^aBirths covered by Mainz and Saxony-Anhalt registries combined (2000–2010).

^bThe prevalence includes all cases with any type of neural tube defects (spina bifida, anencephaly, encephalocele), live births, fetal deaths, and termination of pregnancy for fetal anomalies (excluding cases with known genetic conditions).

^cTotal number of pregnancies affected with spina bifida per year was estimated from the prevalence data and total births in Germany in the same year.

CI, confidence interval; EUROCAT, European Surveillance of Congenital Anomalies; n, number; NTD, neural tube defects.



AN INTERNATIONAL FEDERATION
FOR SPECIALIZED MEDICAL PROFESSIONALS



EMPOWERING ADULTS
IMPROVING LIVES



Bayer HealthCare



Europe is failing to educate women of childbearing age on the importance of folate levels prior to conception and in early pregnancy to prevent a Neural Tube Defect affected pregnancy

"In the UK only 5.5% of women who had taken folic acid were shown to have taken it at the right time and dose to give them the full preventative effect against their unborn child developing a NTD. Although many women may be partially aware of the benefits of folic acid, many mistakenly believe that it is something to take once pregnancy is established rather than before conception."

Jackie Bland, Chief Executive, Association for Spina Bifida and Hydrocephalus in England and Wales

Table 01

The importance of folate levels in women of childbearing age to reduce the risk of a NTD affected pregnancy is not mentioned in school curricula in Europe

Is the importance of high levels of folate in women of childbearing age mentioned in the main school curriculum in your country?

Austria	●	Estonia	●	Ireland	●	The Netherlands	●	Slovenia	●
Belgium	●	Finland	●	Italy	●	Norway	●	Spain	●
Bulgaria	●	France	●	Latvia	●	Poland	●	Sweden	●
Cyprus		Germany	●	Lithuania	●	Portugal	●	United Kingdom	●
Czech Republic	●	Greece	●	Luxembourg		Romania	●		
Denmark	●	Hungary	●	Malta		Slovakia	●		

Source: 2010 NTD online questionnaire¹

- No school curricula in Europe specifically mention the importance of folate levels in women of childbearing age to reduce the risk of having a NTD affected pregnancy¹.
- Up to 50% of pregnancies are estimated to be unplanned², meaning that women are also not getting timely preconceptional advice from healthcare professionals to plan their pregnancy¹.

Table 02

Only 14 out of 25 European countries developed in recent years an awareness raising campaign about the importance of women's folate levels prior to conception

Are there any NTD awareness raising campaigns in your country?

Austria	●	Estonia	●	Ireland	●	The Netherlands	●	Slovenia	●
Belgium	●	Finland	●	Italy	●	Norway	●	Spain	●
Bulgaria	●	France	●	Latvia	●	Poland	●	Sweden	●
Cyprus		Germany	●	Lithuania	●	Portugal	●	United Kingdom	●
Czech Republic	●	Greece	●	Luxembourg		Romania	●	● Yes	
Denmark	●	Hungary	●	Malta		Slovakia	●	● No	
								Not Available	

Source: 2010 NTD online questionnaire¹

- Only 14 out of 25 European countries surveyed developed in recent years an awareness raising campaign about the importance of women's folate levels prior to conception and in early pregnancy to reduce the risk of a NTD affected pregnancy¹.
- Apart from The Netherlands, all awareness raising campaigns developed were led by patient organisations and/or by the pharmaceutical industry, not necessarily by healthcare authorities.

The campaigns were generally limited in scope, duration and outreach²:

- Since the survey was conducted, the Association for Spina Bifida and Hydrocephalus in England and Wales in association with the Scottish Spina Bifida Association launched, in March 2011, a comprehensive awareness raising campaign entitled 'Go folic!', which is available online at www.gofolic.co.uk

Adding folate to the Pill to prevent neural tube defects

Wolfgang Holzgreve

Center for Advanced Studies, Berlin, Germany (wolfgang@holzgreve.net)

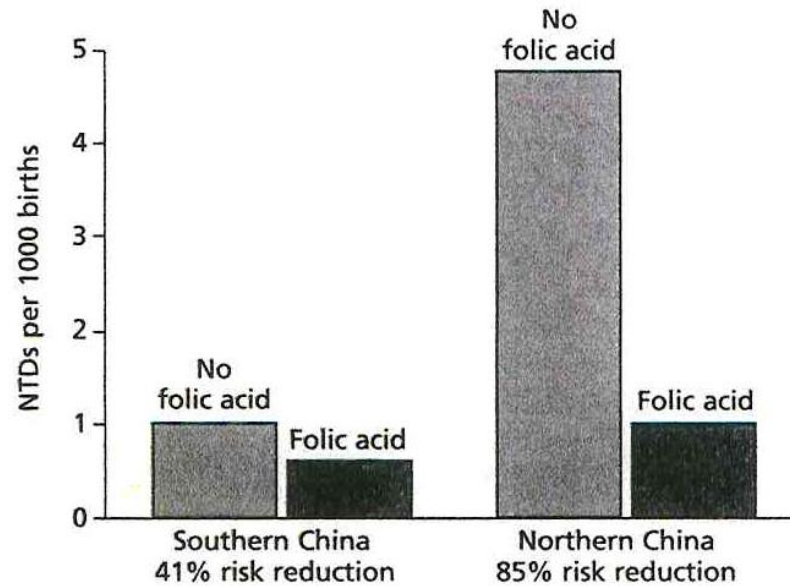


Figure 4: NTDs per 1000 births in southern and northern China and the percentage risk reduction after supplementation with 400 µg/day folic acid [16].

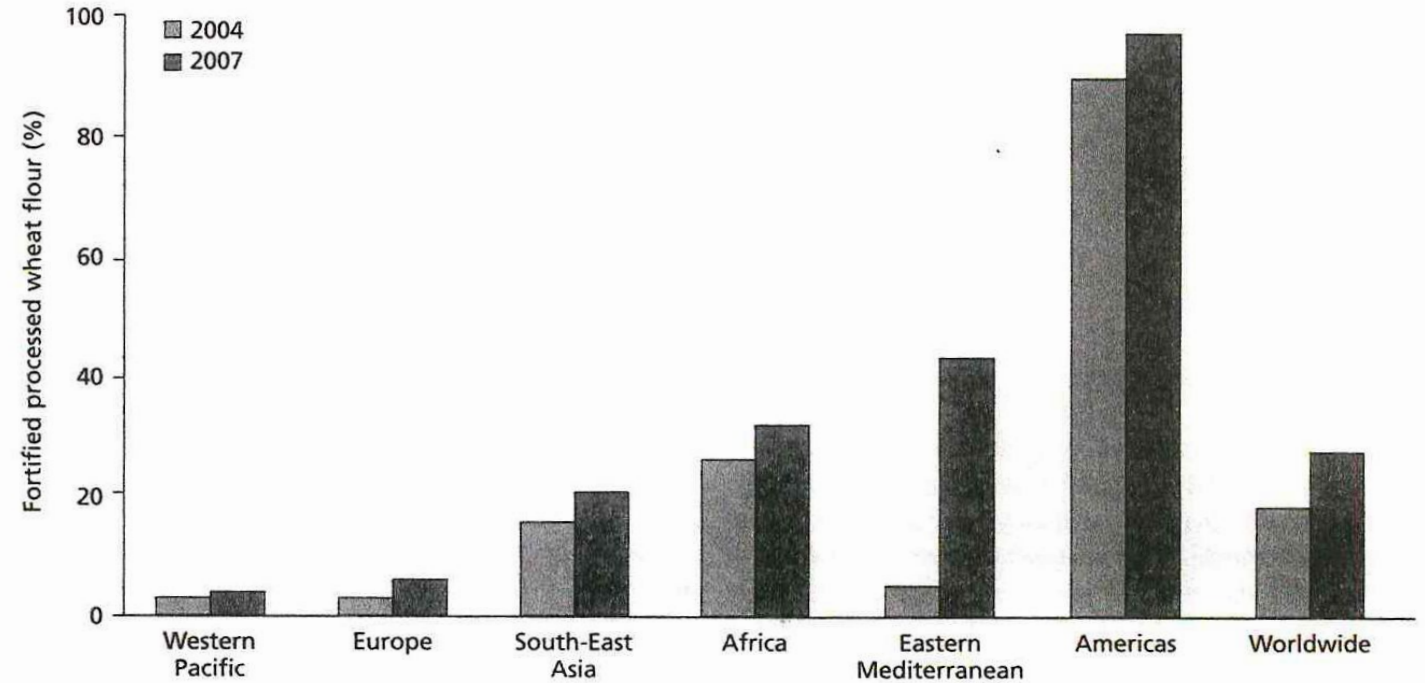


Figure 5: Increase in the percentage of fortified processed wheat flour in various regions of the world.

Eine Folsäuresupplementierung in der frühen Schwangerschaft kann möglicherweise die Häufigkeit anderer angeborener Fehlbildungen als Neuralrohrdefekte (NTDs) verringern, obwohl bislang keine so belastbaren Studien wie die zu NTDs veröffentlicht wurden.

Die stärksten Daten beziehen sich auf Herzfehler, insbesondere auf **Ventrikelseptumdefekte** und **konotrunkale Fehlbildungen** (z. B. **Fallot-Tetralogie** und **Transposition der großen Gefäße**).

Czeizel zeigte, dass die Häufigkeit von Herzfehlbildungen (konotrunkalen Defekten) und **Fehlbildungen der Harnwege** (Nierenagenesie, zystische Niere, Defekte des ureteropelvinen Übergangs) durch die tägliche Einnahme von **800 µg Folsäure** reduziert werden konnte. Bei den Herzfehlbildungen betrug das relative Risiko **0,48** (entspricht einer **Risikoreduktion von 52 %**) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich Spurenelemente (Kupfer, Zink und Mangan) erhielt.

In einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Kalifornien wurden konotrunkale Fehlbildungen bei den Nachkommen von Frauen, die in der frühen Schwangerschaft folsäurehaltige Vitamine einnahmen, um **30 %** reduziert. Allerdings konnten nicht alle Studien einen positiven Effekt der Folsäuresupplementierung auf Herzfehlbildungen nachweisen.

Ähnliches wurde für einen positiven Effekt auf die Entstehung von **Spaltbildungen des Gesichtes (Lippen-Kiefer- Gaumenspalten)** beobachtet.

Warum gibt es in Europa noch keine generelle Folsäureanreicherung?

Wichtige Gesundheitsrisiken und Komplikationen

- **Verschleierung eines Vitamin-B12-Mangels:** Hohe Dosen synthetischer Folsäure können die durch einen Vitamin-B12-Mangel verursachte Anämie korrigieren, ohne die zugrunde liegenden neurologischen Schäden zu behandeln. Unbehandelt kann dies zu irreversiblen Nervenschäden führen.
- **Bedenken hinsichtlich Krebsrisiko:** Nicht verstoffwechselte Folsäure kann das Wachstum bereits bestehender, nicht diagnostizierter Krebsvorstufen oder Tumoren beschleunigen. Eine hohe Aufnahme wird zudem mit einem erhöhten Risiko für Krebsrezidive (Wiederauftreten von Krebs) in Verbindung gebracht.
- **Komplikationen in der Schwangerschaft:** Während eine ausreichende Aufnahme Neuralrohrdefekte verhindern kann, wird eine übermäßige Supplementierung während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftsdiabetes sowie Insulinresistenz bei Kindern in Verbindung gebracht.
- **Kognitiver Abbau bei älteren Erwachsenen:** Hohe Folsäurespiegel, insbesondere in Kombination mit niedrigen Vitamin-B12-Spiegeln, können den geistigen Abbau und neurologische Probleme bei älteren Menschen beschleunigen.
- **Unerwünschte Nebenwirkungen:** Die Einnahme von mehr als **1.000 µg (1 mg) pro Tag** kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall, Magenkrämpfe, Reizbarkeit und Schlafstörungen auslösen.

Empfohlene Grenzwerte und Wechselwirkungen

→ **Sichere obere Aufnahmemenge (UL – Tolerable Upper Intake Level):**

Gesundheitsbehörden wie die **European Food Safety Authority (EFSA)** legen für Erwachsene eine sichere obere Grenze für Folsäurepräparate von **1.000 µg pro Tag** fest.

→ **Allgemeine Empfehlung:** Die empfohlene tägliche Zufuhr beträgt in der Regel **400 µg für Erwachsene** und **600 µg für Schwangere**.

Wechselwirkungen mit Medikamenten

Folsäurepräparate können die Wirkung bestimmter Arzneimittel beeinflussen, darunter Antiepileptika (z. B. Phenytoin), Medikamente zur Behandlung von Colitis ulcerosa (z. B. Sulfasalazin) sowie Chemotherapeutika (z. B. Methotrexat).

Trotz bekannter möglicher Risiken einer zu hohen Folsäurezufuhr ist die präventive Wirkung von Folsäure gegen Neuralrohrdefekte sehr gut wissenschaftlich abgesichert.

Die genannten Risiken (insbesondere Krebsrisiko, Schwangerschaftsdiabetes und kognitiver Abbau) werden in der wissenschaftlichen Literatur weiterhin diskutiert und sind teilweise nicht eindeutig belegt. Es konnten obere Schwellenwerte für eine sichere Folsäureeinnahme definiert werden.

Individuelle Vorsorgemaßnahmen (Vitamin B12-Mangel, Krebsprädisposition etc.) werden empfohlen.

Es ist an der Zeit, eine verpflichtende Anreicherung zentral produzierter Lebensmittel mit Folsäure einzuführen!