

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Bitzer J

Aktuelles: Folat und orale Kontrazeption

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2012; 30 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 19-23*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Aktuelles

Folat und orale Kontrazeption

J. Bitzer

In den vergangenen Jahren wurde die Kontrazeption über die reine Schwangerschaftsverhütung hinaus immer mehr in einem grösseren Zusammenhang der „women's health“ gesehen. Das heisst, das Potenzial kontrazeptiver Methoden im Hinblick auf Prävention von Krankheiten (z. B. hormonelle Kontrazeption und Prävention des Ovarialkarzinoms) und auf zusätzliche therapeutische Benefits (Dysmenorrhoe, Akne, PMS) wurde erforscht und erkannt. Eine weitere Dimension dieses „Paradigmenwandels“ stellt eine neue Perspektive dar, die im Kontext der Kontrazeption bereits präkonzeptionelle Prävention für künftige Schwangerschaften „mitdenkt“. Familienplanung wird damit umfassender konzeptualisiert: Verhütung ungeplanter Schwangerschaften, Erhaltung und Förderung der Fertilität des Paares und Prävention fötaler Erkrankungen und/oder künftiger Schwangerschaftskomplikationen.

Ein Beispiel für dieses erweiterte Konzept stellt die Kombination einer schwangerschaftsverhütenden Pille mit einem Vitamin dar, welches nachweislich die Inzidenz von Neuralrohrdefekten mindern kann.

Neuralrohrdefekte

Während der Embryogenese verschliesst sich das Neuralrohr um den 28. Tag nach der Empfängnis bzw. in der Regel 2 Wochen nach Ausbleiben der Menstruation. Defekte in dieser Entwicklung führen nicht selten zu schweren kongenitalen strukturellen Gehirnfehlbildungen und zu Erkrankungen der Wirbelsäule. Diese Fehlbildungen können isoliert – so genannte „nonsyndromic“ Neuralrohrdefekte – oder als Teil eines genetischen Syndroms zusammen mit anderen Fehlbildungen auftreten.

Neuralrohrdefekte manifestieren sich klinisch als Anenzephalie, Spina bifida, als Myelo-

dysplasie oder Myelomeningozele und als Enzephalozele.

Nimmt man die Fehlbildungen zusammen, so treten diese bei 0,5–2 pro 1000 Schwangerschaften auf und betreffen pro Jahr etwa 300.000 Kinder weltweit.

Anenzephalie ist eine tödliche Fehlbildung und ist charakterisiert durch den Nichtverschluss des Neuralrohres in der Region des Kopfes mit einem partiellen oder totalen Fehlen des Gehirns und der Schädelknochen [1, 2].

Heute kann man mit Ultraschall etwa 7 von 8 Neuralrohrdefekten erkennen, wobei vor allem die Anenzephalie früh im 1. Trimester erkannt wird und gewöhnlich zu einem Schwangerschaftsabbruch führt [3].

Andere Formen der Neuralrohrdefekte sind mit dem Leben vereinbar und haben eigentlich eine hohe Überlebensrate dank des Fortschrittes der chirurgischen Techniken und des medizinischen Managements. Allerdings ist zu bedenken, dass die lebenslange Behinderung, in einigen Fällen auch die geistige Behinderung und die erhöhte Mortalität eine schwere Belastung darstellen und neben dem persönlichen Leid auch zu hoher Kostenbildung führen; man schätzt US\$ 300.000 oder bis zu 1 Mio. US\$ pro Jahr [4].

Bei den meisten Erkrankungen (95 %) besteht keine familiäre Vorgeschichte. Allerdings hat sich gezeigt, dass, falls in einer Familie ein Kind von einem Neuralrohrdefekt betroffen ist, das Risiko für eine Erkrankung eines nachfolgenden Geschwisters erhöht ist (2–5 %) [5].

Die Ätiologie der Neuralrohrdefekte ist multifaktoriell:

- Genetische Faktoren: Einzelgenformen, vor allem die Methylentetrahydrofolat-

- Reduktase-Mutation, aber auch rassische und familiäre Prädispositionen
- Ernährungsfaktoren: Hier ist vor allem der Folsäuremangel zu nennen.
 - Umgebungsfaktoren bzw. Faktoren der Komorbidität wie Diabetes mellitus, Adipositas, antiepileptische Medikamente, Rauchen, Alkohol

Die Faktoren können sich gegenseitig verstärken [6].

Neuralrohrdefekte und Folate

Der Begriff Folate bezieht sich auf einen wichtigen Bestandteil des B-Vitamins. Dieses Element ist beteiligt an vielen metabolischen Schritten, vor allem bei der Biosynthese von Purin und Pyrimidin (DNA und RNA) und bei der Interkonversion von Aminosäuren.

Während der Phase der schnellen Zellteilungen des Wachstums in der frühen Embryogenese und in der fötalen Entwicklung nimmt der Bedarf an mütterlichem Folat dramatisch zu. Die voll oxydierte Form von Folaten kennt man als Folsäure.

Es gibt eindeutige Hinweise darauf, dass Folate von essenzieller Bedeutung während der Neurulation und des Verschlusses des Neuralrohrs sind, und es wurde gezeigt, dass Folatmangel und die darauf folgende erhöhte Homocystein-Konzentration vor und während der Schwangerschaft das Risiko für einen pathologischen Schwangerschaftsverlauf erhöhen. Dazu gehören spontane Fehlgeburt, Frühgeburt, intrauterine Mangelentwicklung, vorzeitige Plazentalösung und Präeklampsie [7, 8].

Die Evidenz, dass Folat-Supplementierung zu einer Erniedrigung des Risikos für Neuralrohrdefekte führt, wurde bereits vor einem halben Jahrhundert erbracht. Die erste multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zu diesem Thema wurde 1991 publiziert, wobei die Medical Research Council Vitamin Group berichtete, dass bei perikonzeptioneller Einnahme von 4 mg Folsäure pro Tag das Wiederauftreten von Neuralrohrdefekten bei Nachkommen von Paaren, bei denen das vorangegangene Kind unter einer non-syndromischen NTD litt, bei 72 % lag [9].

Die zweite entscheidende Studie stammt aus Ungarn. Hier wurden randomisiert 0,8

mg Folsäure täglich verabreicht und dies konnte das Erstauftreten von Neuralrohrdefekten signifikant reduzieren. Die Resultate waren dahingehend sehr erstaunend, dass in der Gruppe der Folsäure-Supplementierung kein Fall von Neuralrohrdefekt auftrat [10].

Eine chinesische Kohorten-Studie zeigte, dass die Anwendung von 0,4 mg Folsäure täglich bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, zu einer Reduzierung von Neuralrohrdefekten bei den Kindern in einem Ausmass von 79 % in Nord-China und 41 % in Süd-China [11] führte.

Trotz der erwiesenen Wirksamkeit von Folsäure bei der Reduktion von Neuralrohrdefekten haben neue Untersuchungen gezeigt, dass es keine signifikanten Differenzen bei der Konzentration der Folate im Blut zwischen den Frauen, die einen Fötus mit Neuralrohrdefekt haben, und denen mit einer normalen Schwangerschaft gibt. Serum-Folat-Konzentrationen sind nur repräsentativ für den eher kurzfristig zurückliegenden Verbrauch oder die Einnahme von Folaten und man sieht hier grosse Fluktuationen [12]. Im Gegensatz dazu ist die Konzentration von Folaten in Erythrozyten ein sehr viel besserer Marker für Folat-Reserven im Gewebe. Die Analyse von Daly [13] zeigte, dass die Neuralrohrdefekthäufigkeit oder das Risiko für Neuralrohrdefekte umgekehrt proportional ist zur Konzentration von Folaten in Erythrozyten der Mutter: Konzentrationen < 340 nmol/l bringen ein Neuralrohrdefektrisiko von 6,6 pro 1000 Lebendgeburten mit sich. Dies wird dramatisch auf 0,8 pro 1000 Geburten bei den Frauen reduziert, die Konzentrationen von 906 nmol/l oder höher haben.

Auf der Basis der Konzentration von Folaten in roten Blutkörperchen und im Plasma vor der Empfängnis liess sich erkennen, dass die beste Zeit für eine präkonzeptionelle Folsäure-Supplementation von 4 auf 12 Wochen erweitert werden sollte, um damit eine maximale Risikoreduktion zu erreichen [13].

Wenn man bedenkt, dass in einer Studie etwa 21 % der Frauen innerhalb eines Zyklus, nachdem sie mit der Pille aufgehört haben, schwanger wurden, so wird deutlich, dass die protektiven Konzentrationen von Folaten nicht erreicht werden können, wenn die Schwangerschaft entweder geplant oder unmittelbar nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva eintritt [14].

Aktuelle Empfehlungen zur Prävention von Neuralrohrdefekten

Es gibt drei Hauptquellen der Folate: die nicht gekochte Nahrung, die ergänzte Nahrung und Tabletten, die Folsäure enthalten. Die Bioverfügbarkeit von natürlich aufgenommenen Folaten ist signifikant geringer als die Aufnahme von synthetischer Folsäure, die fast vollständig bioverfügbar ist.

Verschiedene Organisationen sowie staatliche Einrichtungen und Gesundheitszentren haben weltweit Statements mit Empfehlungen zur präkonzeptionellen Folsäure-Supplementierung bzw. Ergänzung herausgegeben. Man kann den allgemeinen Konsensus folgendermassen zusammenfassen [15, 16]:

1. Alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten 400 µg Folsäure täglich zu sich nehmen; entweder Nahrungsergänzungen oder Supplementierungen zusätzlich zur Einnahme von Folaten aus der allgemeinen Ernährung. Dies sollte mindestens 1 Monat vor Empfängnis beginnen und während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft fortgesetzt werden.
2. Frauen mit einem hohen Risiko für Neuralrohrdefekte (ein betroffenes Kind, Typ-1-Diabetes, Einnahme von Antiepileptika) sollten 4 mg Folsäure täglich in der präkonzeptionellen Zeit einnehmen.

Folsäureprophylaxe in der Praxis

Es lassen sich bisher im Wesentlichen drei Formen der Folsäureprophylaxe unterscheiden:

- Folatreiche Nahrung
- Nahrungsmittelergänzung
- Einnahme von Folsäurepräparaten vor Beginn einer Schwangerschaft

■ Folatreiche Nahrung

Es ist theoretisch möglich, ausreichende Folat-Konzentrationen durch Ernährung allein zu erreichen. Folatreiche Nahrungsmittel sind Spinat, Blattsalat, Brokkoli, Spargel, frische und getrocknete Bohnen und Erbsen, Sonnenblumenkerne und Leber. Allerdings ist es eher unwahrscheinlich, dass durch Ernährung allein Konzentrationen erreicht werden, die als optimal für die Prävention gelten und die durch Multivitaminpräparate, welche Folsäure enthalten, erzielt werden.

Ernährungsstudien zeigen, dass selbst nach Nahrungsmittelergänzung bei Getreideproduk-

ten viele junge Frauen nicht die empfohlene tägliche Folsäuremenge aufnehmen [17].

■ Nahrungsmittelergänzung

Im Januar 1998 beschloss die Food and Drug Administration in den USA, dass verschiedene Nahrungsmittel wie Brot, Weizenprodukte, Mehl, Pasta und Reis mit Folsäure angereichert werden müssen. Die Folsäure in verstärkten Nahrungsmitteln ist eine synthetische Form der Folsäure. Sie hat eine höhere Bioverfügbarkeit als natürliche Folate und wird rasch über den Darm aufgenommen. Diese Nahrungsmittelergänzung zielt spezifisch darauf ab, das Risiko von Neuralrohrdefekten zu senken. Dies gelang mit einer Senkung um 25 % in den USA, und zwar von 2950 im Zeitraum 1995–1996 auf 2180 zwischen 1999 und 2000. Die Anreicherung in Kanada von Weizenprodukten führte zu einer 46%igen Reduktion. In Europa gibt es keine solchen Nahrungsmittelergänzungen [18–20].

■ Einnahme von Folsäurepräparaten vor einer Schwangerschaft

Wie zuvor beschrieben geht die allgemeine Empfehlung von Gesundheitsbehörden dahin, dass Frauen im reproduktiven Alter Folsäurepräparate in einer Dosierung von mindestens 400 µg täglich 4 Wochen vor einer Schwangerschaft und während der ersten Schwangerschaftsmonate einnehmen.

Zahlreiche Studien zeigen aber, dass die Compliance bezüglich dieser Empfehlung als schlecht bezeichnet werden muss. Nur relative wenige Frauen schaffen es, dieser Empfehlung vollumfänglich Folge zu leisten. Der Durchschnitt von schwangeren Frauen, die eine wirksame Folsäureprophylaxe betreiben, liegt wohl irgendwo bei 20–30 % mit Unterschieden zwischen den verschiedenen Ländern [21–23].

Folate und orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva sind ja bekanntlich wirksame reversible Verhütungsmethoden. Die Addition von Folsäure zu einem oralen Kontrazeptivum basiert auf folgenden Überlegungen:

- Die Compliance bei der oralen Kontrazeption ist gewöhnlich relativ hoch. Dies steht im Gegensatz zur eher suboptimalen Compliance bei der Einnahme von Folsäure.
- Fast 50 % der Schwangerschaften in westlichen Ländern sind ungeplant. Frauen, die

ungeplant schwanger werden, nehmen in der Regel keine Folate zu sich und sind deshalb eher nicht geschützt.

- Die Einnahme von Folaten im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva würde die Möglichkeit geben, dass in der kritischen Periode vor der Empfängnis ausreichende Folat Spiegel erreicht und damit auch die Frauen geschützt würden, die ungeplant schwanger werden.
- Ein Fünftel der Frauen wird bereits im ersten Zyklus, nachdem sie mit der Pille aufgehört haben, schwanger. Auch diese Frauen würden durch eine Folatsubstitution zusätzlich geschützt werden. Dies gilt natürlich auch für den Fall des Pillenversagens, bei dem dann die Frauen ausreichende Folat Spiegel zur Protektion hätten.
- Folat zu oralen Kontrazeptiva hinzuzuführen bedeutet, dass eine Gruppe mit dem höchsten Risiko direkt angegangen oder gezielt erreicht wird. Dies ist bei einer Nahrungsmittelergänzung nicht der Fall. Hier wird die gesamte Population permanent mit Folsäure verfolgt; dies könnte insbesondere bei älteren Männern auch negative Folgen haben.

Diese Überlegungen lassen es sinnvoll erscheinen, ein orales Kontrazeptivum mit Folsäure zu kombinieren. Die FDA hat ein solches Präparat zugelassen. Es enthält:

- *Levomefolate calcium 451 mcg + drsp 3 mg/EE 20 mcg + Levomefolate calcium 451 mcg*
- *4 days: Levomefolate calcium 451 mcg*

Indikation:

- *Prevention of Pregnancy*
- *In women who choose to use an oral contraceptive as their method of contraception, to raise folate levels for the purpose of reducing the risk of a neural tube defect in a pregnancy conceived while taking the product or shortly after discontinuing the product*
- *Treatment of symptoms of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in women who choose to use an oral contraceptive as their method of contraception*
- *Treatment of moderate acne vulgaris in women at least 14 years of age, who have no known contraindications to oral contraceptive therapy and have achieved menarche*

Dieses orale Kontrazeptivum wurde in Europa bisher nicht zugelassen.

LITERATUR:

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, et al. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–19.
2. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol* 2009; 16: 49–57.
3. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. A randomized trial of prenatal ultrasound screening: impact on the detection, management and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 392–9.
4. Grosse SD, Ouyang L, Collins JS, et al. Economic evaluation of a neural tube defect recurrence-prevention program. *Am J Prev Med* 2008; 35: 572–7.
5. Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy: In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al. (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 4th ed, Churchill & Livingstone, New York, 2002; 763–801.
6. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, et al. Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 827–37.
7. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2008; 71: 1295S–1303S.
8. Molloy AM, Kiirke P, Hillary I, et al. Maternal serum folate and vitamin B12 concentrations in pregnancies associated with neural tube defects. *Arch Dis Child* 1985; 60: 660–5.
9. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131–7.
10. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–5.
11. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341:1485–90. Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 341: 1864.
12. Pietrzik K, Lamers Y, Brämsswig S, et al. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1414–9.
13. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–702.
14. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 616–22.
15. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1–7.
16. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000. Centers for Disease Control and Pre-

vention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 362–5.

17. Brown JE, Jacobs DR Jr, Hartman TJ, et al. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. JAMA 1997; 277: 548–52.

18. Caudill MA, Le T, Moonie SA, et al. Folate status in women of childbearing age residing in Southern California after folic acid fortification. J Am Coll Nutr 2001; 20 (2 Suppl): 129–34.

19. 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; 24: 266–74.

20. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction of neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007; 357: 135–42.

21. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconception folic acid supplements globally. BJOG 2004; 111: 399–408.

22. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of

Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. Part IIA – Country Specific Chapters (Austria to Ireland) – December 2009. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf> [letzter Zugriff: 06.10.2010].

23. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. Part IIB – Country Specific Chapters (Italy to UK) – December 2009. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIB.pdf> [letzter Zugriff: 06.10.2010].

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Johannes Bitzer

Frauenklinik

Universitätsspital Basel

CH-4031 Basel, Spitalstrasse 21

E-Mail: jbitzer@uhbs.ch

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung