

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Prof. Dr. med. Kai J. Bühling

**Perikonzeptionelle Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln
in Deutschland**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marie Scheuer

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
14.05.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, die Vorsitzende:
Prof. Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
Prof. Dr. med. Kai J. Bühling**

Für meine Eltern, Mima und Benno

Danke für Eure Liebe und Unterstützung!

Inhaltsverzeichnis

1. VERÖFFENTLICHTE ORIGINALARBEIT DER PUBLIKATIONSPROMOTION	5
2. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION	11
2.1 EINLEITUNG	12
2.2. MATERIAL UND METHODEN	13
<i>Kollektiv</i>	13
<i>Methodik</i>	13
<i>Güte des Verfahrens/Repräsentativität</i>	14
2.3 WEITERFÜHRENDE ERGEBNISSE	15
<i>Bedeutendste Mikronährstoffe aus Sicht der Frauenärzte</i>	15
<i>Vermutete Gründe für Nichteinnahme von Nahrungsergänzungsmitteln</i>	17
<i>Empfohlene Produkte von Nahrungsergänzungsmitteln</i>	18
<i>Mehrstufenkonzepte von Nahrungsergänzungsmitteln</i>	18
<i>Verkauf in den Apotheken</i>	19
<i>Handlungsempfehlung Bundeszentrum für Ernährung</i>	19
2.4 DISKUSSION	19
<i>Notwendigkeit von Supplementen während der Schwangerschaft bzw.</i> <i>präkonzeptionell</i>	19
<i>Unsicherheit bezüglich der Inhaltsstoffe der Produkte</i>	22
<i>Potentielle Ansätze zur Verbesserung des Wissens über Nahrungsergänzungsmittel</i>	22
<i>Limitationen der Studie</i>	23
2.5 LITERATUR	24
2.6 ANHANG	26
3. ZUSAMMENFASSUNG	29
3.1 DEUTSCH	29
3.2 ENGLISCH	30
4. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	31
5. DANKSAGUNG.....	32
6. LEBENS LAUF.....	33
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	34

1. Veröffentlichte Originalarbeit der Publikationspromotion

Archives of Gynecology and Obstetrics
https://doi.org/10.1007/s00404-023-07167-6

GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE



Recommendation and intake of dietary supplements periconceptional and during pregnancy: results of a nationwide survey of gynaecologists

Kai J. Buhling¹ · Marie Scheuer¹ · Elena Laakmann²

Received: 24 May 2023 / Accepted: 19 July 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Background Micronutrient supplementation during pregnancy is a controversial issue. For some micronutrients, for example folic acid or iodine, the evidence regarding supplementation is clear, whereas for others, such as zinc or vitamin E, it is not. Studies show that a large number of pregnant women have deficient levels of folic acid and iodine. However, especially with folic acid, starting supplementation during the preconception period is crucial. It is, therefore, important that gynaecologists explain this to their pregnant or preconceptional patients. Our goal was to find out how gynaecologists make their recommendations on this topic, how they assess the compliance of their patients and which micronutrients they consider to be important before/during pregnancy and during breastfeeding.

Method and Results We sent about 12,000 questionnaires to all registered resident gynaecologists in Germany, with a response rate of 12.2%. Regarding which micronutrients gynaecologists consider to be particularly important during pregnancy, there was a broad agreement for both folic acid and iodine (>88% answered yes). According to the questionnaire, doctors rate other micronutrients, such as vitamin D and omega-3 fatty acids, as less essential. The controversial evidence level for many micronutrients certainly plays a role here. Overall, the intake rate, especially for preconceptional women, is classified as rather low (<60%). The most widely valued reason is the high price of dietary supplements. It was also noticeable that doctors consider certain micronutrients to be particularly important but then do not include them in the products they recommend.

Conclusion Overall, there seems to be uncertainty about micronutrients in pregnancy and their supplementation. The study situation is often ambiguous and there are no official guidelines, leading to ambiguous recommendations from doctors and therefore low intake rates for pregnant or preconceptional women.

Keywords Micronutrients · DHA · Fertility · Folic acid · Iodine · Fertility treatment · IVF

What does this study add to the clinical work

Preconceptional use of micronutrients is overestimated. Knowledge about the usefulness of micronutrients is heterogeneous. Necessity for guidelines of the societies and more material for HCP and patients.

Kai J. Buhling and Marie Scheuer have contributed equally to this work.

✉ Kai J. Buhling
k.buehling@uke.de

¹ Department of Gynecological Endocrinology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

² Department of Gynecology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

Introduction

Lack of micronutrients before and during pregnancy can lead to congenital malformations such as neural tube defects, cleft lip and heart malformations [1], but the risk can be

Published online: 16 September 2023

Springer

lowered by supplementation with folic acid [2]. Additionally, the pregnancy rate can be elevated by supplementation with iodine, folic acid and omega-3 fatty acids [3].

The current study situation of which micronutrients to take before, during and after pregnancy is sometimes not clear. Furthermore, supplements often differ in their composition; therefore, it is necessary to establish which micronutrients the doctors pay particular attention to during/before pregnancy and during breastfeeding (Table 1)

This study used a nationwide survey to assess the perspective of gynaecologists in private practise, who have the main responsibility for the prenatal care of pregnant women in Germany.

Materials and methods

Population and sample

In June 2019, we sent a self-administered, anonymous questionnaire to all 11,902 registered gynaecologists working in private practise in Germany. The questionnaires were delivered by post and were to be returned within 2 weeks by fax or e-mail.

In addition to some personal data (age, gender, duration of work as a gynaecologist), the questionnaire included nine multiple-choice questions and two tables (see appendix). In one table, the gynaecologists were asked which micronutrients they considered to be important during pregnancy, lactation and preconception. In the other table, the gynaecologists were asked which products they recommended and which products they would choose for themselves.

Data analyses

Data were entered and analysed using SPSS Statistics version 26.0. For categorical information (e.g. gender, age), we resorted to the Chi-squared test to evaluate associations between variables. We used primary descriptive statistics [4].

Table 1 Proportion of gynaecologists who consider specific micronutrients to be particularly important in certain stages of pregnancy

	Preconception (%)	During pregnancy (%)	Lactation period (%)
Folic acid	95.3	92.8	61.9
Iodine	75.5	88.4	80.7
Vitamin D	56.7	66.5	56.9
Vitamin E	15.1	19.4	17
Zinc	20.1	24.3	20.3
Omega-3 fatty acids	26.2	70.9	41

Results

By the end of June 2019, we had received 1454 of the 11,898 questionnaires via fax or e-mail, giving an overall response rate of 12.2%. Of the responding gynaecologists, 79.8% were female and 20.2% were male. The female gynaecologists answered in a higher proportion than the male gynaecologists: 1145/8112 (14%) versus 289/3,794 (7.6%).

The mean age of the respondents was 53.4 ± 8.2 years. On average, the men's age was 58.6 ± 9.1 years and that of the women was 52.0 ± 7.37 years.

The average work experience as a doctor in private practise was 15.6 ± 9.24 years (males: 20.3 ± 9.55 ; females: 14.4 ± 8.73).

Recommendation of periconceptional use of micronutrients

The recommendation of different micronutrients in specific stages of pregnancy (e.g. preconception, pregnancy and lactation) was evaluated.

Nearly all gynaecologists considered folic acid to be important before and during pregnancy, whereas only two-thirds recommended folic acid to be taken during lactation. Iodine was recommended by more than three-quarters of gynaecologists for all three specified stages. On the other hand, only 56–67% of gynaecologists recommended vitamin D supplementation.

An absolute minority (under a fifth) of gynaecologists considered vitamin E to be important before, during and after pregnancy. With regard to zinc, only a quarter of gynaecologists considered any benefit. The considered importance of omega-3 fatty acid supplementation was widely variable: very low in fertility treatment (26.2%), higher during pregnancy (70.9%) and lower during breastfeeding (41%).

Intake of dietary supplements before and during pregnancy

To achieve the optimal effect of a sufficient folic acid level in the blood, the intake must be started during preconception [1]. Therefore, gynaecologists need to estimate the percentage of pregnant women taking folic acid or dietary supplements and how many of them started before the pregnancy.

Approximately 60% of gynaecologists think that almost all (80–100%) of their pregnant patients take supplements, whereas less than 15% think that only half of their patients take supplements during pregnancy.

Only 30% of gynaecologists believe that the intake rate of dietary supplements before pregnancy is more than

60%, whereas less than 10% believe that dietary supplements are taken by the majority of patients (80–100%) before pregnancy.

Only 3% of gynaecologists believe that side effects could cause women not to take supplements. However, three-quarters think that the high cost is responsible for any indecision.

Half of gynaecologists believe that their colleagues do not enlighten their patients enough and that the pregnant women therefore do not take supplements.

Uncertainty about the micronutrients contained in dietary products

There are many products for dietary supplements in pregnancy on the market. These products contain different micronutrients in different dosages. Thus, to perform an advisory function, one has to know the composition of these products.

In a second table, gynaecologists were asked to indicate which product they would recommend or take themselves.

It has already been evaluated whether the micronutrients identified as most important in the first table (Table 1) are actually included in the vitamin/micronutrients products recommended by the gynaecologists. For example, over 50% of gynaecologists who consider omega-3 fatty acids to be particularly important during pregnancy recommended products that do not contain them in the first stage (e.g. Elevit[®], Femibion[®]). Furthermore, almost half of those who consider vitamin D in pregnancy to be important recommended a product containing only 5 µg of vitamin D; however, with insufficient endogenous synthesis, 20 µg/day are recommended during pregnancy and lactation (German Nutrition Society, 2012). The same applies to vitamin E: 50% of those who consider vitamin E to be important during pregnancy recommended a product that does not contain vitamin E at all.

The patients' role in the decision-making process

Finally, gynaecologists have an advisory role, giving recommendations but not prescribing products. Therefore, it is up to the patient to decide whether, from when and for how long they want to take supplements.

The evaluation of the questionnaire revealed that half of the gynaecologists were asked by the patients themselves concerning the nutritional supplements. Also, 75% of gynaecologists indicated that dietary supplements have become more relevant in recent years.

It can, therefore, be assumed that women seek advice from friends or are influenced by advertising or by social media rather than the gynaecologist's recommendation.

Discussion

A similar study was conducted in 2000 by Power et al., but with a focus on folic acid substitution, and 488 questionnaires were answered [3].

This study, with over 1400 questionnaires answered, appears to be the largest study to survey gynaecologists on the topic of dietary supplements in pregnancy. This study shows the lack of guidelines about preconceptional supplementation for gynaecologists.

Our survey detected that there is no agreement regarding dietary supplements in/before pregnancy or during breastfeeding amongst gynaecologists. There are many supplement products with different compositions, the evidence for the supplementation of some micronutrients is not clear, and, according to observation of the gynaecologists, not all pregnant women take dietary supplements.

Necessity for taking micronutrients during pregnancy

Folic acid

The evidence for the intake for folic acid before and during the pregnancy is clear. Adequate intake of folic acid leads to a significantly reduced occurrence of spina bifida and congenital heart defects [4]. However, the neural tube closes at the beginning of pregnancy (4th week of pregnancy), so the intake of folic acid must be started during preconception [5]. This is a safer way to achieve adequate folic acid levels and preventive benefits at the beginning of pregnancy.

Therefore, gynaecologists should regularly ask their patients about the desire to have children and, if necessary, inform them about the need to take folic acid.

A preconceptional intake of folic acid (400 µg), which should be continued especially at the beginning of pregnancy, is therefore generally recommended [6]. The gynaecologists in our survey also agreed (preconception: 95.3%; during pregnancy: 92.8%).

Iodine

Three-quarters of gynaecologists agreed on the need for a sufficient level of iodine in the blood. The evidence concerning the supplementation of iodine is also clear. Iodine deficiency is one of the most common reasons for manifest or latent hypothyroidism [7]. During pregnancy, the iodine requirement for adequate thyroid function also increases [8]. Studies show that hypothyroidism in pregnant women

is associated with subtle delays in newborn development during follow-up examinations [9]. In addition, the foetus itself produces its thyroid hormones from the 20th week of pregnancy and requires a sufficient amount of iodine for this.

It is therefore recommended that, in addition to a balanced diet, an iodine preparation (100–150 µg) should be taken, at a dose corresponding to the low to middle of the range (100–200 µg/d) specified in the maternity guidelines and regarded as safe for iodine supplementation during pregnancy.

Vitamin D

A sufficient maternal serum level of vitamin D is essential for the child's bone mineralization [10]. Several studies showed the association of low maternal vitamin D status with pregnancy complications such as preeclampsia, preterm birth or low birthweight [11]. However, studies have also shown that 18–80% of pregnant women have deficient vitamin D levels [12]. In this case, a daily vitamin D intake of 20 µg is recommended [2]. In addition, further studies showed that women who are undergoing in vitro fertilisation should take vitamin D due to its positive effect on the endometrium [13]. Another study showed that women with higher vitamin D levels during IVF had a higher pregnancy rate [14]. This is also mentioned in the guidelines of the German Society for Gynaecology and Obstetrics for diagnostics and therapy prior to assisted reproductive medicine treatment [15]. In addition, studies suggest that there is an association between prenatal vitamin D deficiency and autism spectrum disorder [16]. When vitamin D synthesis is reduced (particularly in the winter months), an adequate vitamin D level can only be provided by diet intake. Pregnant women with little sun exposure or with dark skin are recommended to take a vitamin D supplement. According to the survey, 58–67% of gynaecologists seem to be aware of this. Of course, vitamin D supplementation is not necessary for every woman, but it should be clarified, especially in the winter months, about the widespread vitamin D deficiency and its possible consequences, with recommendations given accordingly.

Vitamin E

There is an evidence of a possibility to cover the daily vitamin E intake through a diet. Vitamin E deficiency is rare in healthy adults. However, an insufficient intake of vitamin E during pregnancy can lead to complications, such as premature placental abruption or preeclampsia [17]. Devereux et al. showed that lower maternal vitamin D and E intake during pregnancy is associated with increased risk of the child wheezing and being diagnosed with asthma in the first 10 years [18]. Thus, the Vitamin E supplementation can be

beneficial during pregnancy. However, there no general recommendation can be done. This aspect corresponds to the results of our survey: only one-fifth of gynaecologists think that vitamin E is particularly important before/during/after pregnancy. In the future, further studies should clarify the role of vitamin E supplementation during pregnancy.

Zinc

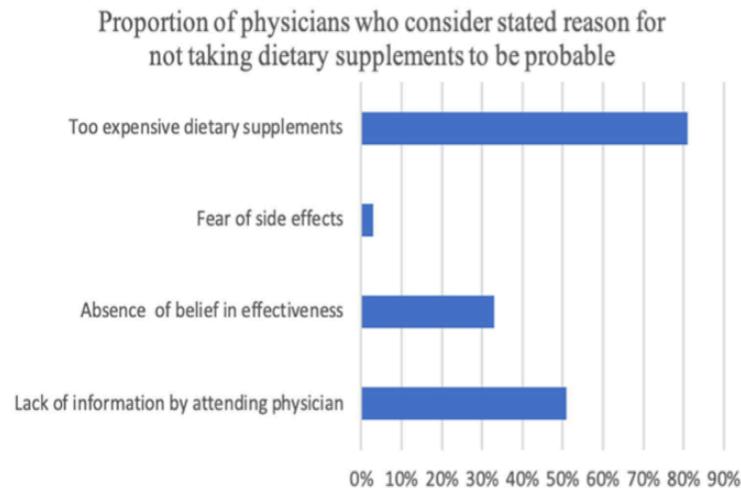
Similar to vitamin E, there are no clinical studies showing the benefits of zinc supplementation in pregnancy, but approximately 18% of pregnant women are zinc deficient and a slight additional need is assumed during pregnancy; therefore, zinc supplementation could be beneficial. 11–13 mg/d is the recommended dose of zinc for pregnant women [19].

According to the questionnaire, only 25% of gynaecologists represent the opinion that zinc supplementation is necessary. Therefore, further studies are needed to clarify whether zinc deficiency has an impact on pregnancy.

Omega-3 fatty acid

DHA is an essential omega-3 fatty acid for building up cell membranes, mainly in the brain and eyes [20]. A sufficient supply can be obtained by a regular consumption of fatty sea fish [21]. For example, vegetarians have a lower DHA intake than non-vegetarians [22]. In randomised-controlled trials, the supplementation of fish oil or long-chain omega-3 fatty acids led to a significant reduction in the risk of premature birth up to 34 weeks of gestation [23]. Furthermore there is an evidence of a reduced risk of perinatal depression under an adequate omega-3 fatty acid supplementation [24]. Chiu et al. examined the relationship between omega-3 fatty acids and the onset of pregnancy. For every 1% increase of DHA in serum, the clinical pregnancy rate increased by 8% [15, 25]. There is also evidence that preconceptional supplementation improves embryonal development [26]. However, the findings on the use of DHA supplements in pregnancy for the cognitive development of the child are inconsistent. Nonetheless, women who do not eat fatty sea fish regularly are advised to take a DHA supplement [27]. 30% of gynaecologists do not seem to be aware of this. Ultimately, there are also several dietary supplement products that do not contain omega-3 fatty acids.

In summary, gynaecologists seem to agree that folic acid and iodine must be given special attention during pregnancy. In contrast, despite clear recommendations, the gynaecologists seem not to be aware of the importance of the supplementation of vitamin D and omega-3 fatty acids. For vitamin E and zinc, future studies should clarify their role during pregnancy.

Fig. 1 Possible reasons for not taking supplements

Uncertainty about the composition of the different products

There are many different nutritional supplements for pregnant women on the market that have different compositions. There is also the option of adding the micronutrients individually, although it is sometimes not clear whether the products from the chemist contain the necessary dose.

As part of our survey, gynaecologists should indicate which product they recommend most often or even take themselves. We detected that many gynaecologists who consider omega-3 fatty acids to be particularly important end up recommending products that do not contain any. This is also the case for vitamin E.

A possible explanation for this aspect is a big amount of products on the market. Possibly, because of lack of time, the doctors are not always able to deal with the compositions of individual products. At the same time, it is not clear if the doctors are properly informed about the current recommendations on this topic. Although there are no guidelines available, the recommendations concerning the substitution of vitamins and minerals during the pregnancy are existing [27]. In our questionnaire, only half of the doctors stated that they are aware of the current recommendations of the 'Federal Center for Nutrition', in which recommendations for food supplements during pregnancy are made.

Some physicians believe that a balanced diet adequately covers the micronutrient requirements of a pregnant woman. However, this is not the case for folic acid, iodine, and Omega-3 fatty acids. Vitamin D is also insufficiently absorbed through a dietary intake and there is a risk of deficiency in case of a low sun exposure. Therefore, dietary intake covers the need only for a part of the micronutrients [26].

Thus, only products that adhere to the relevant recommendations should be offered.

Low estimated intake of dietary supplements, especially during preconception

The reasons why pregnant women generally do not take nutritional supplements seem to be clear: 75% of doctors say that the reason is a high cost and half of the doctors even say that a lack of information from their colleagues is the reason (Fig. 1).

An important reason for a low preconceptional intake of folic acid might be that pregnancies can occur unplanned. Therefore, it is important to regularly ask women if they want to have children. Our survey showed that 88.5% of doctors talk about this aspect with their patients. The necessity of nutritional supplements should always be explained and recommendations should be made if necessary.

Conclusions

Ultimately, there is no consensus on all available nutritional supplements during pregnancy. In the case of individual micronutrients, this is due to an inconclusive study situation and also a lack of guidelines and insufficiently known recommendations.

Gynaecologists are mostly aware of the importance of certain micronutrients such as folic acid or iodine, but there are often uncertain regarding omega-3-fatty acids and some micronutrients such as vitamin D and vitamin E. In addition, sometimes products are recommended that do not contain the micronutrients that are actually considered to be important. In the future, guidelines should be formulated to which the product manufacturers must adhere. Until then,

it is important as a gynaecologist to examine the composition of the products, so that products are recommended that contain all the relevant micronutrients.

Although a preconceptional intake of certain micronutrients such as folic acid is essential, doctors estimate the intake rate before pregnancy to be low. Nevertheless, this rate could be improved in the future by providing information during the doctor's consultation.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07167-6>.

Author contributions KJB: project development, data collection or management, data analysis, and manuscript writing/editing. MS: project development, data collection or management, data analysis, and manuscript writing/editing. EL: project development, data analysis, and manuscript writing/editing.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data availability Not available.

Declarations

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This article does not contain any interventional studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P (2015) Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007950.pub3>
- German Nutrition Society (2012) New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60(4):241–246. <https://doi.org/10.1159/000337547>
- Power ML, Holzman GB, Schulkin J (2000) Knowledge and clinical practice regarding folic acid among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 95(6):895–898. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00793-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00793-6)
- Bailey LB, Berry RJ (2005) Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 81(5):1213–1217. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1213>
- Mousa A, Naqash A, Lim S (2019) Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence. *Nutrients* 11(2):1–20. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
- Sengpiel V, Bacelis J, Myhre R et al (2014) Folic acid supplementation, dietary folate intake during pregnancy and risk for spontaneous preterm delivery: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 14(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12884-014-0375-1>
- Zimmermann MB, Boelaert K (2015) Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(4):286–295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
- Glinoe D (2007) The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 10(12A):1542–1546. <https://doi.org/10.1017/S1368980007360886>
- Haddow J, Palomaki G, England TN (2017) Hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Eng J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1707415>
- Pilz S, Zittermann A, Obeid R et al (2018) The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data. *Int J Environ Res Public Health* 15(10):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>
- Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK (2018) Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 58(5):755–769. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1220915>
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C (2010) Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obs Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.002>
- Lerchbaum E, Rabe T (2014) Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 26(3):145–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000065>
- Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon CPL (2010) Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil Steril* 37(7):761–771. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.019>. Replete
- Leitlinienprogramm der DGGG/OEGGG/SGGG. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). AWMF Regist 015/085, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html> [abgerufen am 19.01.2022]. Published online 2019
- Upadhyaya S, Ståhlberg T, Silwal S, Arrhenius B, Sourander A (2022) Maternal vitamin D levels during pregnancy and offspring psychiatric outcomes: a systematic review. *Int J Mol Sci* 24(1):63. <https://doi.org/10.3390/ijms24010063>
- Ballestín SS, Campos MIG, Ballestín JB, Bartolomé MJL (2021) Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients* 13(9):1–30. <https://doi.org/10.3390/nu1309134>
- Devereux G, Craig L, Seaton A, Turner S (2019) Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: a cohort study. *Pediatr Pulmonol* 54(1):11–19. <https://doi.org/10.1002/ppul.24184>
- Farias PM, Marcelino G, Santana LF, de Almeida EB et al (2020) Minerals in pregnancy and their impact on child growth and development. *Molecules* 25:5630. <https://doi.org/10.4159/harvard.9780674491946.c4>
- Calder PC (2016) Docosahexaenoic acid. *Ann Nutr Metab* 69(1):8–21. <https://doi.org/10.1159/000448262>
- Koletzko B, Cetin I, Thomas Brenna J et al (2007) Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 98(5):873–877. <https://doi.org/10.1017/S0007114507764747>
- Saunders AV, Davis BC, Garg ML (2013) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *Med J Aust* 199(4):S22–S26. <https://doi.org/10.5694/mja11.11507>

23. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M (2018) Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3>
24. Hsu MC, Tung CY, Chen HE (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord* 238:47–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.018>
25. Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ et al (2018) Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 33(1):156–165. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex335>
26. Looman M, van den Berg C, Geelen A et al (2018) Supplement use and dietary sources of folate, vitamin D, and n-3 fatty acids during preconception: the GLIMP2 study. *Nutrients* 10(8):962. <https://doi.org/10.3390/nu10080962>
27. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M et al (2018) Diet and Lifestyle before and during pregnancy - practical recommendations of the Germany-wide healthy start - young family network. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78(12):1262–1282. <https://doi.org/10.1055/a-0713-1058>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. Darstellung der Publikation

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

2.1 Einleitung

Während der Schwangerschaft durchlaufen die Frauen metabolische und physiologische Veränderungen. Ihre Bedürfnisse sind höher, um das Wachstum und die Entwicklung des Kindes aufrechtzuerhalten. Wenn der Ernährungszustand der werdenden Mutter nicht zufriedenstellend ist, können mütterliche und neonatale Komplikationen auftreten.

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) in der Schwangerschaft ist ein viel diskutiertes Thema. Oft herrscht Unsicherheit bei den schwangeren Frauen, welche Mikronährstoffe durch ausgewogene Ernährung abgedeckt werden und welche man zusätzlich substituieren muss. Eine Studie aus Japan zeigt, dass Frauen diesbezüglich sich eher durch Magazine/Flyer informieren, als von ihren behandelnden Frauenärzten (Sato et al. 2013).

Umso wichtiger ist es deshalb, dass der behandelnde Frauenarzt seine Patientinnen aktiv bei dieser Thematik berät.

Studien zeigen außerdem, dass die Einnahmerate von NEM bei Schwangeren insbesondere im 1. Trimester niedrig ist. So gaben beispielsweise nur 55% der Schwangeren im 1. Trimester in der Studie von Branum et al. an, Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen (Branum, Bailey, and Singer 2013). Zur Verhinderung von Organschäden im 1. Trimenon ist es jedoch wichtig, dass manche Mikronährstoffe präkonzeptionell substituiert werden, wie beispielsweise bei Folsäure (MRC Vitamin Study Research Group 1991). Der behandelnde Frauenarzt sollte deshalb seine Patientinnen im gebärfähigen Alter aktiv nach einem möglichen Kinderwunsch fragen, um hier dementsprechend rechtzeitig die Empfehlung zur Einnahme von NEM auszusprechen.

Dies setzt aber voraus, dass der Frauenarzt sich zu der Thematik informiert und sich mit der aktuellen Studienlage auseinandersetzt, da es aktuell keine offizielle Leitlinie für die Empfehlung von Nahrungsergänzungsmitteln in der Schwangerschaft gibt.

Viele kommerzielle Anbieter auf dem Markt bieten NEM in variierenden Dosen für Schwangere und bei Kinderwunsch an. Hierbei ist die Kenntnis über die

Zusammensetzung der einzelnen Produkte für eine gute Beratung seitens der Frauenärzte entscheidend.

Durch die Umfrage sollte in Erfahrung gebracht werden, welche Mikronährstoffe bzw. NEM Frauenärzte in der Schwangerschaft und bei Kinderwunsch für wichtig erachten. Außerdem sollten sie die Einnahmequote ihrer Patientinnen von NEM schätzen und mögliche Gründe für ein Nichteinnehmen angeben. Weiterhin wurde gefragt, ob die Frauenärzte sich bei ihren Patientinnen aktiv nach einem bestehenden Kinderwunsch erkundigen, um hier ein mögliches Defizit aufzudecken.

2.2. Material und Methoden

Kollektiv

Das Kollektiv dieser Studie waren alle registrierten niedergelassenen Frauenärzte in ganz Deutschland (Register: ArztData AG; Datum: 30.04.2019).

Im Juni 2019 wurde der zweiseitige Fragebogen (mit Datenschutzerklärung) an alle registrierten niedergelassenen Frauenärzte geschickt. Insgesamt wurden 11.902 Fragebögen per Brief verschickt und innerhalb von zwei Wochen um Antwort gebeten. Es konnte per Brief oder per Fax geantwortet werden.

1.454 Fragebögen wurde ausgefüllt zurückgeschickt, was einer Antwortquote von 12,2 % entspricht.

Die Umfrage erfolgte anonymisiert.

Methodik

Der Fragebogen umfasst zwei Seiten. Neben Alter und Geschlecht wurde auch die Dauer der niedergelassenen Berufstätigkeit erfasst. Ca. 80% der Frauenärzte waren weiblich, 20% männlich. Weibliche Ärzte antworteten nahezu doppelt so häufig (14%) wie männliche (7,6%). Die Altersspanne der Frauenärzte reichte von 30 bis 83 Jahre. Das Durchschnittsalter insgesamt betrug 53 Jahre. Das Durchschnittsalter der männlichen Ärzte war 58,6 Jahre, das der weiblichen 52,0 Jahre. Durchschnittlich waren die Frauenärzte knapp 15 Jahre niedergelassen, die kürzeste Zeit in der Niederlassung war ein Jahr, die längste 48 Jahre.

Im Fragebogen folgen neun Multiple Choice Fragen und zwei Tabellen. In den Multiple Choice Fragen sollten die Frauenärzte die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ihrer Patientinnen schätzen, sowohl vor der Schwangerschaft (bei Kinderwunsch) als auch während der Schwangerschaft. Die Ärzte wurden außerdem gefragt, ob sie Ihre Patientinnen aktiv nach Kinderwunsch befragen. Des Weiteren sollten die Ärzte mögliche Gründe für eine Nichteinnahme der NEM angeben, hierbei wurden vier mögliche Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen vorgeschlagen und die Frauenärzte konnten weitere Gründe ergänzen. Zusätzlich wurden die Ärzte gebeten zwei Tabellen auszufüllen. In der ersten Tabelle wurde gefragt, welche Mikronährstoffe die Frauenärzte bei Kinderwunsch, in der Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit für besonders wichtig halten. In der zweiten Tabelle wurde erfragt, welche Produkte von NEM ihnen bekannt sind, welche sie regelmäßig empfehlen und welches sie auch selber einnehmen würden.

Der versandte Fragebogen ist im Anhang zu finden.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 26. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt.

Güte des Verfahrens/Repräsentativität

Alle registrierten niedergelassenen Frauenärzte (11 902) wurden bezüglich der Studie kontaktiert. 12,2% der angeschriebenen Ärzte haben geantwortet. Bei über 1454 beantworteten Fragebögen wird von einer hohen Repräsentativität ausgegangen. Zur Bearbeitung des Fragebogens musste überwiegend zwischen vorgegebenen Antworten ausgewählt und angekreuzt werden. Dies sollte den Fragebogen zu einer kurzweiligen Beschäftigung machen und so eine hohe Antwortquote erzielt werden.

2.3 Weiterführende Ergebnisse

Bedeutendste Mikronährstoffe aus Sicht der Frauenärzte

In einer Tabelle gaben die Frauenärzte an, welche Mikronährstoffe sie präkonzeptionell, während der Schwangerschaft und in der Stillzeit als besonders wichtig erachten. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die Prozentzahlen geben an, wieviel Prozent der Ärzte den angegebenen Mikronährstoff präkonzeptionell bzw. während der Schwangerschaft und der Stillzeit für besonders wichtig erachten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse exemplarisch an einzelnen Mikronährstoffen dargestellt:

Folsäure halten >95% der Frauenärzte sowohl präkonzeptionell als auch in der Schwangerschaft als sehr wichtig. In der Stillzeit sagen 61,9% der Ärzte, dass Folsäure ein besonders wichtiger Mikronährstoff ist.

Die Supplementierung von Jod schätzten die befragten Frauenärzte so ein, dass sie sowohl präkonzeptionell (75,7%) als auch während der Schwangerschaft (hier 88,4%) als auch in der Stillzeit (80,7%) empfehlenswert ist.

Vitamin D beurteilen ca. 66,5% der Befragten als wichtigen Mikronährstoff in der Schwangerschaft, 56% präkonzeptionell und in der Stillzeit.

Vitamin E wird sowohl präkonzeptionell, als auch während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit von <20% der Befragten als bedeutsames Vitamin betrachtet.

Auch Zink erachten lediglich 24,3% der Frauenärzte als besonders wichtigen Mikronährstoff in der Schwangerschaft, in der Stillzeit sind es 20,3%, präkonzeptionell 20,1 %.

Omega-3- Fettsäuren dagegen halten 70,9% der befragten Ärzte in der Schwangerschaft für essentiell, in der Stillzeit 41% und präkonzeptionell 26,2%.

Die Zusammenfassung der Tabelle ergibt, dass bei Folsäure und Jod sowohl präkonzeptionell als auch in der Schwangerschaft die befragten Frauenärzte sich bezüglich ihrer großen Bedeutung einig gewesen zu sein schienen. Auch bei Omega-3-Fettsäuren haben über 2/3 der befragten Ärzte für die Relevanz in der Schwangerschaft gestimmt.

Vitamine/ Mikronährstoffe	Kinderwunsch	Schwangerschaft	Stillzeit
Vit. A	9 %	12,9 %	11,9 %
Vit. B1 (Thiamin)	18 %	30,1 %	22,6 %
Vit. B2 (Riboflavin)	19,7 %	30,4 %	22,6 %
Pantothenat (Vit. B5)	14 %	23,3 %	18,2 %
Folsäure (Vit. B9)	95,3 %	92,8 %	61,9 %
Vitamin B12	37,3 %	48,5 %	37,8 %
Vitamin C	17,3 %	24,2 %	21,5 %
Vitamin D	56,7 %	66,5 %	56,9 %
Vitamin E	15,1 %	19 %	17 %
Biotin	12,4 %	19,7 %	19,2 %
Vitamin K	8,4 %	12,4 %	12,7 %
Magnesium	14,6 %	54,8 %	21,7 %
Eisen	27,4 %	68,5 %	51,3 %
Jod	75,7 %	88,4 %	80,7 %
Zink	20,1 %	24,3 %	20,3 %
Calcium	11,6 %	24,8 %	21,2 %
Selen	19,7 %	22,1 %	18 %
Kupfer	6,7 %	9 %	7,4 %
Mangan	5,6 %	7,9 %	6,6 %
Omega-3-Fettsäuren	26,2 %	70,9 %	41 %
Probiotika	11,1 %	18,2 %	16,2 %

Tabelle 1: Anteil der Frauenärzte, die genannten Mikronährstoff präkonzeptionell, während der Schwangerschaft und in der Stillzeit für besonders wichtig erachten (Werte über 66% werden besonders hervorgehoben).

Vermutete Gründe für Nichteinnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Die Gründe für das Nichteinnehmen von NEM bei schwangeren Frauen und solchen mit Kinderwunsch können vielfältig sein. Da bisher keine Studie zu diesem Thema durchgeführt wurde, wurden die Frauenärzte gebeten, mögliche Gründe in den Fragebögen anzugeben. Vier verschiedene Antwortmöglichkeiten wurden vorgeschlagen: mangelnde Aufklärung durch den Arzt, fehlender Glaube an die Wirksamkeit, Angst vor Nebenwirkungen und hohe Kosten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

81,3% der Frauenärzte sind der Meinung, dass hohe Kosten der Nahrungsergänzungsmittel der Hauptgrund für die fehlende Substitution sind. Dies war die am häufigsten gewählte Antwort.

Als zweithäufigsten Grund nannten knapp über die Hälfte (51,4%) der Frauenärzte eine mangelnde Aufklärung durch den behandelnden Arzt.

33% gehen davon aus, dass ihre schwangeren Patientinnen nicht von der Notwendigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln überzeugt sind.

Nur 3% der Frauenärzte glauben, dass die schwangeren Frauen Nebenwirkungen durch die Einnahme von NEM befürchten und deshalb darauf verzichten.

Die Frauenärzte hatten auch die Möglichkeit, einen weiteren nicht genannten Grund in einem Freitextfeld anzugeben. Dabei wurde Vergesslichkeit/Nachlässigkeit der Patientinnen am häufigsten genannt. 3,8% gaben diesen Grund zusätzlich an.

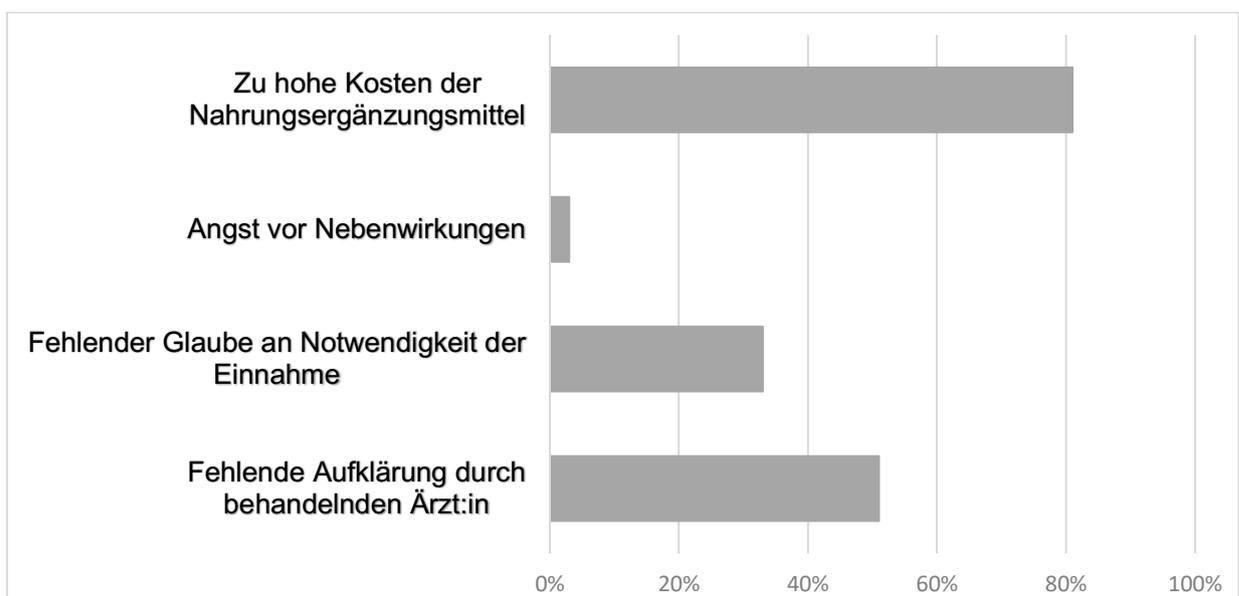


Abbildung 1: Anteil der Frauenärzte, der angegebenen Grund für eine Nichteinnahme von NEM ihrer schwangeren Patientinnen für möglich hält (mehrere Antworten konnten ausgewählt werden).

Empfohlene Produkte von Nahrungsergänzungsmitteln

In einer Tabelle sollten die Frauenärzte angeben, welche Produkte von Nahrungsergänzungsmitteln ihnen bekannt sind, welche sie regelmäßig (also >90% ihrer Patientinnen) empfehlen und welche sie selber substituieren würden. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der Umfrage mittels einer Tabelle vorgestellt.

	Anteil der Frauenärzte, denen genanntes NEM bekannt ist	Anteil der Frauenärzte, die genanntes NEM regelmäßig (>90%) empfehlen	Anteil der Frauenärzte, die genanntes NEM selber substituieren würden
adfetal®	12,5 %	1,1 %	7,6 %
Elevit®	43,7 %	13 %	32 %
Femibion®	34,9 %	19,2 %	40,2 %
Folio®	27,3 %	25,7 %	39,5 %
Nestle materna DHA®	45,9 %	3,9 %	8 %
Orthomol natal®	59,1 %	4,7 %	18,6 %
Velnatal plus®	47,2 %	7,3 %	16 %

Tabelle 2: Einzelne NEM-Produkte und wie sie von den Frauenärzten in Deutschland empfohlen werden

Mehrstufigenkonzepte von Nahrungsergänzungsmitteln

Bestimmte Produkte werden je nach Phase der Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch von den Herstellern (z.B. Femibion®, Folio®) mit unterschiedlichen Mikronährstoffen bzw. Dosierungen zusammengesetzt. Beispielsweise enthält Femibion® 0 (bei Kinderwunsch) neben Folsäure auch Jod und fünf weitere Vitamine (Vitamin B2, B6, B12, D und E). Femibion® 1 (für die Frühschwangerschaft: bis zum Ende der zwölften Schwangerschaftswoche empfohlen) enthält zusätzlich beispielsweise Eisen, Biotin und Selen. Allerdings enthalten auch z.T. diese Mehrstufigenpräparate (z.B. Folio®) nicht die in den Leitlinien empfohlenen Bestandteile, wie beispielweise Omega-3-Fettsäuren, die gerade die Erfolgchancen einer reproduktionsmedizinischen Therapie steigern können (Leitlinienprogramm der DGGG / OEGGG / SGGG 2019).

Knapp die Hälfte (49%) der Frauenärzte halten solche Mehrstufigenkonzepte von NEM sinnvoll, wobei 20% keine Antwort angegeben haben.

Verkauf in den Apotheken

Ein Schritt zur Einnahme von NEM in der Schwangerschaft ist der Kauf in der Apotheke. Es ist davon auszugehen, dass die Patientinnen mit einer bestimmten Empfehlung von ihrem Frauenarzt zur Apotheke gehen und dieses bestimmte Produkt erwerben wollen. 75% der befragten Ärzte können sich vorstellen, dass Apotheker die entsprechende Empfehlung / Verordnung jedoch ändern und ggf. zu einem anderen Produkt raten.

Handlungsempfehlung Bundeszentrum für Ernährung

Es existieren keine Leitlinien für die Substitution von Mikronährstoffen in der Schwangerschaft. Umso wichtiger erscheint es, dass die Frauenärzte sich selber informieren und evidenzbasiert Empfehlungen an ihre Patientinnen aussprechen. Das Bundeszentrum für Ernährung hat 2018 eine Handlungsempfehlung (Koletzko et al. 2018) zur Ernährung in der Schwangerschaft veröffentlicht. Diese ist weniger als der Hälfte (44%) der befragten Frauenärzte bekannt.

2.4 Diskussion

Die Frage der zusätzlichen Versorgung schwangerer Frauen mit Mikronährstoffen ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Im Rahmen dieser Studie konnte festgestellt werden, dass unter medizinischen Fachkräften Unsicherheit hinsichtlich der Rolle von Mikronährstoffen und ihrer Supplementierung während der Schwangerschaft und präkonzeptionell besteht.

Notwendigkeit von Supplementen während der Schwangerschaft bzw. präkonzeptionell

Folsäure

Folsäure ist ein Coenzym während der Methylierungszyklen und ist daher für die Synthese der DNA (Desoxyribonukleinsäure) unerlässlich. Außerdem ist es am Aminosäurestoffwechsel und an der Zellvermehrung beteiligt. Deshalb ist Folsäure in der Embryonal- und Fetalphase der Schwangerschaft wichtig, da hier eine schnelle Zellteilung stattfindet (De-Regil et al. 2015). Eine Supplementierung mit Folsäure sowohl präkonzeptionell als auch während der (Früh-)Schwangerschaft kann 40 – 80% der Neuralrohrdefekte wie Spina bifida verhindern (De-Regil et al. 2015).

Das Neuralrohr schließt sich in den ersten vier Wochen der Schwangerschaft, somit ist es wichtig, präkonzeptionell mit der Substitution zu beginnen. In einer Auswertung von 62 Studien an schwangeren Frauen aus Industrieländern wurde ermittelt, dass die Folatezufuhr zwischen 13% und 63% unter den Empfehlungen für die Schwangerschaft war (Blumfield et al. 2013). Deshalb wird allen Frauen mindestens einen Monat vor der Empfängnis bis zur zwölften Schwangerschaftswoche eine Substitution von 400 µg Folsäure empfohlen (Mousa, Naqash, and Lim 2019).

95,3% der befragten Frauenärzte hielten Folsäure präkonzeptionell für besonders wichtig und 92,8% während der Schwangerschaft. Das ist eine große Mehrheit, jedoch bleibt die Frage, ob die verbleibenden knapp 5% bzw. 8% bei der hier dargestellten eindeutigen Studienlage in der klinischen Praxis eine andere Meinung vermitteln.

Jod

Jod ist ein wichtiger Nährstoff für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone.

Stoffwechsellanforderungen führen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Jodbedarf, da zu Beginn der Schwangerschaft die Produktion von Schilddrüsenhormonen um 50% ansteigt, während auch später in der Schwangerschaft Jod über die Plazenta die fetale Schilddrüsenproduktion gelangt (Glinoe 2007). Ein aktuelles Review aus 2023, welches die Publikationen der letzten 30 Jahre zu den Auswirkungen eines leichten bis mäßigen Jodmangels untersuchte, kam zu dem Schluss, dass ein Jodmangel die embryonale bzw. fetale Gehirnentwicklung beeinträchtigen kann (Grossklaus et al. 2023). Die große Mehrheit der eingeschlossenen Studien, die die Auswirkungen eines niedrigen mütterlichen fT4 untersuchten, berichteten über eine Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Entwicklung bei exponierten Kindern. In Jodmangel-Gebieten ist deshalb eine Jod-Supplementation empfohlen. Knapp 25% der befragten Frauenärzte scheint dies nicht bewusst zu sein.

Calcium

Calcium ist ein wesentlicher Nährstoff für die Knochenmineralisierung. Eine niedrige Kalziumzufuhr in der Schwangerschaft kann zu Osteopenie, Muskelkrämpfen und Tremor bei der Mutter sowie zu verzögertem Wachstum und niedrigem Geburtsgewicht beim Fötus beitragen (Hofmeyr et al. 2018). Die besten Kalziumquellen sind Milchprodukte, es kann jedoch auch aus grünem Blattgemüse oder Nüssen gewonnen werden. Der erhöhte Kalziumbedarf in der Schwangerschaft kann daher durch Ernährung gedeckt werden (Mousa, Naqash, and Lim 2019).

Jedoch empfiehlt die World Health Organization (WHO) für Frauen mit geringer Calciumzufuhr (z.B. vegane Ernährungsweise) eine Supplementierung mit 1,5-2,0 g/Tag (World Health Organization 2013).

Die Auswertungen der Fragebögen ergaben, dass nur 24,8% der Frauenärzte Calcium als wichtigen Mikronährstoff erachten. Aufgrund der Ergebnisse ist also nicht davon auszugehen, dass die niedergelassenen Frauenärzte auf eine ausreichende Versorgung ihrer schwangeren Patientinnen mit Calcium achten.

Eisen

Eisen ist ein essentieller Mikronährstoff als Kofaktor für die Synthese von Hämoglobin und Myoglobin. Da der Fetus und die um 20% vermehrten Erythrozyten der werdenden Mutter mehr Eisen benötigen, steigt der Eisenbedarf in der Schwangerschaft. Eisenmangel ist der weltweit häufigste Mangel an einem einzelnen Mikronährstoff, darunter >30% der schwangeren Frauen (Peña-Rosas et al. 2015). Ein Eisenmangel in der Schwangerschaft führt zu einem höheren Risiko für eine Frühgeburt und ein geringes Geburtsgewicht (Hwang et al. 2013). Das Bundeszentrum für Ernährung empfiehlt jedoch in ihrer Handlungsempfehlung basierend auf der aktuellen Studienlage eine Substitution nur bei nachgewiesenem Mangel (Koletzko et al. 2018). 68,5% der befragten Frauenärzte gaben an, dass Eisen ein besonders wichtiger Mikronährstoff während der Schwangerschaft ist. Ob sie dann auch die Substitution grundsätzlich empfehlen oder individuell basierend auf dem Labor muss in weiteren Studien untersucht werden.

Vitamin B1 (Thiamin), Vitamin B2 (Riboflavin) und Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

Vitamin B1 (Thiamin), B2 (Riboflavin) und B12 (Cobalamin) gehören zu den wasserlöslichen Vitaminen. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Produktion und Freisetzung von Energie in den Zellen und sind wesentlich für den Stoffwechsel von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten.

Insbesondere Vitamin B12 spielt eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Homocystein in Methionin, zusammen mit Folat. Dieser Prozess ist für die Methylierung von DNA, RNA, Proteinen und Neurotransmittern von großer Bedeutung. Die Methylierung ist eine chemische Reaktion, die an der Regulation verschiedener Prozesse im Körper beteiligt ist, einschließlich der Genexpression und der Bildung von Molekülen. Da diese Vitamine wasserlöslich sind, werden sie nicht im Körper gespeichert und müssen regelmäßig über die Nahrung oder Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen werden.

Studien deuten darauf hin, dass ein Thiaminmangel die fötale Gehirnentwicklung beeinträchtigen kann (Dias et al. 2013). Riboflavin- und auch Niacinmangel wurden mit u.a. Präeklampsie in Verbindung gebracht, hier fehlen jedoch ausreichende Belege für den Nutzen einer Supplementierung (Mousa, Naqash, and Lim 2019).

Eine Unterversorgung von Vitamin B12 kann neben hämatologischen und neurologischen Problemen der Mutter zu schwerer Schädigung des kindlichen Nervensystems führen (Dror and Allen 2008). Eine ausreichende Vitamin B12 Zufuhr ist bei rein pflanzlicher Ernährung nur schwer möglich, hier empfiehlt das Bundeszentrum für Ernährung eine Supplementierung (Koletzko et al. 2018).

Die Ergebnisse des Fragebogens spiegeln die unklare Evidenzlage insbesondere bei Vitamin B1 und B2 wider, ca. 30% bewerteten diese Mikronährstoffe als besonders wichtig. Vitamin B12 erachteten knapp die Hälfte der befragten Frauenärzte als wichtig, hier ist eine weitere Differenzierung (vegane Patientinnen vs. nicht vegane Patientinnen) anhand des Fragebogens nicht möglich, jedoch scheint das Vitamin insgesamt (insbesondere im Vergleich zu den anderen angegeben, s. Tabelle 1) bei den Ärzten präsent zu sein.

Unsicherheit bezüglich der Inhaltsstoffe der Produkte

Bei der Auswertung der beiden o.g. Tabellen in Bezug aufeinander ergab sich, dass die Frauenärzte NEM-Produkte empfehlen oder einnehmen würden, die teilweise nicht diejenigen Mikronährstoffe enthalten, die sie als besonders wichtig erachteten. Zum Beispiel würden 40% der Frauenärzte, die Omega-3-Fettsäuren als besonders wichtigen Mikronährstoff betrachten, während der Schwangerschaft selbst Folio® als NEM substituieren. Allerdings enthält Folio® keine Omega-3-Fettsäuren. Dies legt nahe, dass den Ärzten möglicherweise nicht bewusst ist, welche Mikronährstoffe in welchen Produkten enthalten sind.

Potentielle Ansätze zur Verbesserung des Wissens über Nahrungsergänzungsmittel

Auf der einen Seite wäre es ein Ziel, dass die Frauenärzte besser geschult werden, wie sie ihre Patientinnen über NEM in der Schwangerschaft informieren können: Neben der Entwicklung von Leitlinien wären beispielsweise Schulungen im Rahmen von Fortbildungen zu diesem Thema eine Möglichkeit.

Auf der anderen Seite ist eine bessere Informationslage bei den schwangeren Frauen bzw. bei Frauen mit Kinderwunsch erstrebenswert, denn Studien zeigen eine relativ niedrige Einnahmerate von Nahrungsergänzungsmitteln in der Schwangerschaft (beispielsweise 55% im 1. Trimester (Branum, Bailey, and Singer 2013)). Neben einer konsequenten Aufklärung der Patientinnen, wobei eine gezielte Befragung nach dem Kinderwunsch von besonderer Bedeutung ist, bieten sich zusätzlich andere Informationsmethoden an: beispielsweise könnten Flyer, die in gynäkologischen Praxen ausgelegt werden, als wertvolles Instrument dienen. Hier ist zu beachten, dass diese nicht von Firmen von NEM gestellt werden, sondern vielmehr von offiziellen, neutralen Institutionen, wie z.B. dem Bundeszentrum für Ernährung, welches bereits eine Handlungsempfehlung zu diesem Thema veröffentlicht hat (Koletzko et al. 2018).

Limitationen der Studie

Zwar wird bei 1454 beantworteten Fragebogen von einer hohen Repräsentativität ausgegangen, jedoch haben über 87% der befragten Frauenärzte den Fragebogen nicht beantwortet. Es könnte ein „selection bias“ bestehen, da eher Ärzte den Fragebogen ausgefüllt haben, die prinzipiell interessierter und gegebenenfalls informierter bezüglich der Thematik sind.

Der Fragebogen ist lediglich mit Multiple-Choice-Fragen aufgebaut. Dies sollte ein möglichst schnelles und einfaches Ausfüllen des Fragebogens ermöglichen, um ein möglichst hohe Antwortquote zu erreichen. Andererseits ist hierdurch nur eine deskriptive Statistik möglich. Diese reicht aber aus, um die Kernfragen der Studie zu beantworten. Da keine Leitlinien bezüglich NEM in der Schwangerschaft existieren, müsste in weiteren Studien untersucht werden, ob die Meinungen bzw. Empfehlungen der Frauenärzte möglicher Weise durch die Bewerbungen der Produkte der Industrie beeinflusst werden.

2.5 Literatur

- Blumfield, Michelle L., Alexis J. Hure, Lesley MacDonald-Wicks, Roger Smith, and Clare E. Collins. 2013. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Micronutrient Intakes during Pregnancy in Developed Countries." *Nutrition Reviews* 71 (2): 118–32. <https://doi.org/10.1111/nure.12003>.
- Branum, Amy M., Regan Bailey, and Barbara J. Singer. 2013. "Dietary Supplement Use and Folate Status during Pregnancy in the United States." *Journal of Nutrition* 143 (4): 486–92. <https://doi.org/10.3945/jn.112.169987>.
- De-Regil, Luz Maria, Juan Pablo Peña-Rosas, Ana C. Fernández-Gaxiola, and Pura Rayco-Solon. 2015. "Effects and Safety of Periconceptional Oral Folate Supplementation for Preventing Birth Defects." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007950.pub3>.
- Dias, Fernando M.V., Danielle Marra de Freitas Silva, Flavia Costa de Proença Doyle, and Angela Maria Ribeiro. 2013. "The Connection between Maternal Thiamine Shortcoming and Offspring Cognitive Damage and Poverty Perpetuation in Underprivileged Communities across the World." *Medical Hypotheses* 80 (1): 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.09.011>.
- Dror, Daphna K., and Lindsay H. Allen. 2008. "Effect of Vitamin B12 Deficiency on Neurodevelopment in Infants: Current Knowledge and Possible Mechanisms." *Nutrition Reviews* 66 (5): 250–55. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x>.
- Glinoe, Daniel. 2007. "The Importance of Iodine Nutrition during Pregnancy." *Public Health Nutrition* 10 (12 A): 1542–46. <https://doi.org/10.1017/S1368980007360886>.
- Grossklaus, Rolf, Klaus Peter Liesenkötter, Klaus Doubek, Henry Völzke, and Roland Gaertner. 2023. "Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disrupters Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review." *Nutrients* 15 (10). <https://doi.org/10.3390/nu15102249>.
- Hofmeyr, G. Justus, Theresa A. Lawrie, Álvaro N. Atallah, and Maria Regina Torloni. 2018. "Calcium Supplementation during Pregnancy for Preventing Hypertensive Disorders and Related Problems." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>.
- Hwang, Ji Yun, Ji Yeon Lee, Ki Nam Kim, Hyesook Kim, Eun Hee Ha, Hyesook Park, Mina Ha, Yangho Kim, Yun Chul Hong, and Namsoo Chang. 2013. "Maternal Iron Intake at Mid-Pregnancy Is Associated with Reduced Fetal Growth: Results from Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study." *Nutrition Journal* 12 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-38>.
- Koletzko, Berthold, Monika Cremer, Maria Flothkötter, Christine Graf, Hans Hauner,

- Claudia Hellmers, Mathilde Kersting, et al. 2018. "Diet and Lifestyle before and during Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-Wide Healthy Start - Young Family Network." *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 78 (12): 1262–82.
<https://doi.org/10.1055/a-0713-1058>.
- Leitlinienprogramm der DGGG / OEGGG / SGGG. 2019. "S2k-Leitlinie Diagnostik Und Therapie Vor Einer Assistierten Reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART)." *AWMF Registernummer 015/085*, <Http://Www.Awmf.Org/Leitlinien/Detail/LI/015-085.Html> [Abgerufen Am 19.01.2022].
- Middleton, Philippa, Judith C. Gomersall, Jacqueline F. Gould, Emily Shepherd, Sjurdur F. Olsen, and Maria Makrides. 2019. "Omega-3 Fatty Acid Addition during Pregnancy." *Obstetrical and Gynecological Survey* 74 (4): 189–91.
<https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000554434.11750.dc>.
- Mousa, Aya, Amreen Naqash, and Siew Lim. 2019. "Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence." *Nutrients* 11 (2): 1–20.
<https://doi.org/10.3390/nu11020443>.
- MRC Vitamin Study Research Group. 1991. "Prevention of Neural Tube Defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study." *The Lancet* 338 (8760): 131–37.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90133-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A).
- Peña-Rosas, Juan Pablo, Luz Maria De-Regil, Maria N. Garcia-Casal, and Therese Dowswell. 2015. "Daily Oral Iron Supplementation during Pregnancy." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 (7): 1–527.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub5>.
- Sato, Yoko, Tomoko Nakanishi, Tsuyoshi Chiba, Kaori Yokotani, Koujirou Ishinaga, Hidemi Takimoto, Hiroaki Itoh, and Keizo Umegaki. 2013. "Prevalence of Inappropriate Dietary Supplement Use among Pregnant Women in Japan." *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 22 (1): 83–89.
<https://doi.org/10.6133/apjcn.2013.22.1.08>.
- World Health Organization. 2013. "Guideline : Calcium Supplementation in Pregnant Women." *World Health Organization*, 24.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376_eng.pdf?sequence=1.

2.6 Anhang

Fragebogen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Umfrage: Nahrungsergänzungsmittel in der Schwangerschaft

1. Wie alt sind Sie? Jahre
2. Seit wie vielen Jahren sind Sie frauenärztlich in der Praxis tätig? Jahre
3. Sind Sie weiblich oder männlich ?
4. Wie viele **Schwangere** in Ihrer Praxis nehmen die von Ihnen verordneten bzw. empfohlenen Nahrungsergänzungsmittel schätzungsweise ein?
 0-20% 20-40% 40-60% 60-80% 80-100%
5. Wie viele Frauen in Ihrer Praxis nehmen die von Ihnen verordneten bzw. empfohlenen Nahrungsergänzungsmittel **bereits vor der Schwangerschaft** schätzungsweise ein?
 0-20% 20-40% 40-60% 60-80% 80-100%
6. Welche Vitamine und Mikronährstoffe halten Sie für Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit für *besonders* wichtig?

Vitamine/ Mikronährstoffe	Kinderwunsch	Schwangerschaft	Stillzeit
Vit. A			
Vit. B1 (Thiamin)			
Vit. B2 (Riboflavin)			
Pantothenat (Vit. B5)			
Folsäure (Vit. B9)			
Vitamin B12			
Vitamin C			
Vitamin D			
Vitamin E			
Biotin			
Vitamin K			
Magnesium			
Eisen			
Jod			

Zink			
Calcium			
Selen			
Kupfer			
Mangan			
Omega-3-Fettsäuren			
Probiotika			
Weitere:.....			

7. Wie viele Ihrer schwangeren Patientinnen wenden sich schätzungsweise von sich aus an Sie mit der Frage nach sinnvollen Nahrungsergänzungsmitteln im Zusammenhang mit Kinderwunsch und Schwangerschaft?

- 0-20% 20-40% 40-60% 60-80% 80-100%

8. Haben Sie das Gefühl, dass das Thema Nahrungsergänzungsmittel in der Schwangerschaft in den letzten Jahren an Relevanz zugenommen hat?

- Ja nein weiß nicht

9. Fragen Sie Patientinnen im reproduktiven Alter (20- 40 Jahre) aktiv, ob bei ihnen ein Kinderwunsch besteht?

- Ja Nein

10. Halten Sie die von Herstellern (z.B. Femibion[®], Elevit[®]) entwickelten Mehrstufenkonzepte (d.h. unterschiedliche Zusammensetzung der Mikronährstoffe des NEMs je nach Fortschritt der Schwangerschaft) für sinnvoll?

- Ja nein weiß nicht

11. Welche Nahrungsergänzungsprodukte kennen Sie, empfehlen/verschreiben Sie regelmäßig bzw. würden Sie selbst nehmen?

	ist mir bekannt	Verschreibe ich regelmäßig (>90% der Schwangeren)	würde ich selbst nehmen
adfetal®			
Elevit®			
Femibion®			
Folio®			
Nestle materna DHA®			
Orthomol natal®			
Velnatal plus®			
.....			

12. Warum verzichten Ihrer Meinung nach Schwangere bzw. Frauen mit Kinderwunsch auf die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln?

- fehlende Aufklärung durch Arzt
- fehlender Glaube an die Wirksamkeit
- Nebenwirkungen
- zu hohe Kosten
-

13. Könnten Sie sich vorstellen, dass die Apotheken die Verordnung verändern und dadurch ein anderes Nahrungsergänzungsmittel als verordnet eingenommen wird (z.B. wegen besserer Verfügbarkeit oder höherer Gewinnmarge)?

- Ja Nein

14. Ist Ihnen die Handlungsempfehlung aus 2018 des „Bundeszentrum für Ernährung“ bekannt?

- Ja Nein

15. Haben Sie noch weitere Anmerkungen zu dieser Umfrage?

3. Zusammenfassung

Die angegebene Literatur der Zusammenfassung bezieht sich auf das Literaturverzeichnis unter 2.5.

3.1 Deutsch

Die Frage der zusätzlichen Versorgung schwangerer Frauen mit Mikronährstoffen ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Während klare Evidenz die Supplementierung bestimmter Mikronährstoffe wie Folsäure und Jod unterstützt, bleibt die Situation bei anderen unklar. Bei bestimmten Mikronährstoffen wie z.B. Folsäure ist es entscheidend, mit der Supplementierung bereits vor der Schwangerschaft zu beginnen (Blumfield et al. 2013). Daher ist es wichtig, dass Frauenärzte diese Informationen an ihre Patientinnen kommunizieren, sei es während der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch. Das Ziel der Studie bestand darin, herauszufinden, wie Frauenärzte ihre Empfehlungen zu diesem Thema abgeben, wie sie die Einhaltung dieser Empfehlungen durch ihre Patientinnen einschätzen und welche Mikronährstoffe sie vor und während der Schwangerschaft sowie während der Stillzeit als wichtig erachten.

Es wurden ca. 12.000 Fragebögen an alle eingetragenen Frauenärzte in Deutschland versandt, die Rücklaufquote lag bei 12,2 % (1454 ausgewertete Fragebögen). Die Ergebnisse zeigten eine starke Übereinstimmung der Ärzte hinsichtlich der Bedeutung von Folsäure und Jod während der Schwangerschaft. Allerdings ergab der Fragebogen, dass ein Teil der Frauenärzte andere Mikronährstoffe wie Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren als weniger entscheidend betrachten, wobei hier Studien zeigen, dass eine Substitution sinnvoll sein kann (Middleton et al. 2019).

Studien zeigen eine relativ niedrige Einnahmequote von NEM, beispielweise 55% im 1. Trimester (Branum, Bailey, and Singer 2013). Als Hauptgrund für diese geringe Supplementierungsrate wurde von den befragten Frauenärzten der hohe Preis von Nahrungsergänzungsmitteln genannt.

Weiterhin fiel auf, dass die Frauenärzte zwar die Bedeutung bestimmter Mikronährstoffe anerkannten, diese jedoch nicht immer in den von ihnen empfohlenen Produkten berücksichtigten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter medizinischen Fachkräften Unsicherheit hinsichtlich der Rolle von Mikronährstoffen und ihrer Supplementierung präkonzeptionell und während der Schwangerschaft besteht. Die verfügbare Forschung liefert oft widersprüchliche Ergebnisse und das Fehlen einer offiziellen Leitlinie führt zu inkonsistenten Empfehlungen von Ärzten.

3.2 Englisch

The issue of additional supplementation for pregnant women with micronutrients is a controversial and extensively debated topic. While clear evidence supports the supplementation of certain micronutrients such as folic acid and iodine, the situation remains unclear for others. For specific micronutrients like folic acid, initiating supplementation prior to pregnancy is crucial (Blumfield et al., 2013). Therefore, it is imperative for obstetricians to communicate this information to their patients, whether during pregnancy or when planning to conceive.

The aim of the study was to investigate how obstetricians provide recommendations on this topic, assess the adherence of their patients to these recommendations, and determine which micronutrients they consider essential before and during pregnancy, as well as during lactation.

Approximately 12,000 questionnaires were distributed to all registered obstetricians in Germany, with a response rate of 12.2% (1454 questionnaires analyzed). The results revealed a strong consensus among physicians regarding the importance of folic acid and iodine during pregnancy. However, the survey indicated that some obstetricians perceive other micronutrients such as vitamin D and omega-3 fatty acids as less crucial, despite studies suggesting their potential benefits (Middleton et al., 2019).

Empirical investigations reveal a comparatively low adherence rate to nutritional supplements, exemplified by a 55% uptake during the first trimester (Branum, Bailey and Singer, 2013). The surveyed gynecologists cited the high cost of nutritional supplements as the primary reason for the low rate of supplementation. Additionally, it was observed that while obstetricians acknowledged the importance of certain micronutrients, they did not always consider them in the products they recommended.

In summary, there is uncertainty among medical professionals regarding the role of micronutrients and their supplementation, both preconceptionally and during pregnancy. The available research often yields conflicting results, and the absence of an official guideline leads to inconsistent recommendations from physicians.

4. Erklärung des Eigenanteils

Die Idee für diese Studie wurde gemeinsam von Herrn Prof. Dr. Kai J. Bühling und Marie Scheuer entwickelt. Daraufhin erstellte Marie Scheuer den Fragebogen. Dieser wurde auf die Zielsetzung der Studie abgestimmt.

Nach Fertigstellung des Fragebogens wurden diese mit Hilfe der Osterkuss gGmbH an alle registrierten 11.902 niedergelassenen Frauenärzte verschickt.

Sowohl die Auswertung der 1454 Fragebögen als auch die anschließende Statistik mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 26) führte Marie Scheuer nach Absolvierung eines Kurses für die Anwendung von SPSS selbstständig durch (Kursangebot des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf).

Marie Scheuer entwarf anschließend das Manuskript des Papers „Recommendation and intake of dietary supplements periconceptional and during pregnancy: Results of a nationwide survey of gynaecologists“. Dieses wurde sowohl durch Herrn Prof. Dr. Bühling als auch von PD Dr. Elena Laakmann Korrektur gelesen.

Das finale Manuskript reichte Marie Scheuer unter Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Bühling am 24. Mai 2023 beim Journal „Archives of Gynecology and Obstetrics“ (Rubrik: „Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine“) ein.

Das Paper wurde am 19. Juli 2023 angenommen und am 16. September 2023 veröffentlicht.

28.09.2023

M. Scheuer

Datum, Unterschrift Doktorandin

28.09.2023

K. J. Bühling

Datum, Unterschrift Betreuer

5. Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Kai Bühling für die zuverlässige und geduldige Betreuung der Doktorarbeit. Ihm verdanke ich das Konzept für die Studie und das Vertrauen, diese Studie zu betreuen, auszuwerten und zu veröffentlichen.

Ein Dankeschön geht auch an Frau PD Dr. Elena Laakmann für das aufmerksame Korrekturlesen des Manuskripts.

Außerdem danke ich der *Osterkuss gGmbH* für das zügige Adressieren und Verschicken aller Fragebögen, dies hat diese Studie in der Größe erst möglich gemacht.

Zudem danke ich der Medizinischen Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikum Eppendorfs für seinen anschaulichen und lehrreichen Kurs für die Statistiksoftware SPSS.

Weiterhin danke ich meiner Kollegin PD Dr. Alexandra Ljimini, die mich stetig neben meinem Arbeitsalltag motiviert hat, meine Promotionsschrift fertig zu schreiben.

Ein großes Dankeschön geht an meine Familie und Freunde, die mich auf meinem ganzen Weg immer unterstützt haben und ohne diese die ganze Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonders und zuletzt danke ich meinem Freund Matthias Spengler für seine Unterstützung und Gelassenheit, die mir in so vielen Situationen geholfen hat.

6. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: