

**Stellungnahme
zur Veröffentlichung
„Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood
asthma: a prospective birth cohort study“
im American Journal of Epidemiology vom 30.10.09**

In der jüngsten Ausgabe des American Journal of Epidemiology wird u.a. über ein erhöhtes Asthmarisiko bei Kindern im Alter von 3,5 und 5,5 Jahren berichtet, deren Mütter in der Spätschwangerschaft synthetische Folsäure (Pteroylmonoglutamat) supplementiert haben. Die Berichterstattung in den Medien erfolgte teils unkritisch und einseitig, was zur Verunsicherung der Verbraucher geführt hat. Da insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen bzw. schwanger sind, empfohlen wird regelmäßig Folsäure zu supplementieren, müssen die Ergebnisse der Studie genauer betrachtet werden, um eine Risikoeinschätzung vornehmen zu können.

Die so genannte „Generation 1 Cohort Study“ wurde in Australien durchgeführt bevor dort mit der verpflichtenden Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln begonnen wurde. In den Jahren 1998-2000 wurden insgesamt 557 Frauen während der ersten 4 Schwangerschaftsmonate rekrutiert und u.a. nach ihren Ernährungsgewohnheiten mit spezieller Berücksichtigung der Folataufnahme und nach der Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft befragt. Dabei wurde unterschieden zwischen der Folsäuresubstitution vor der Schwangerschaft (ja/nein) bis zum Ende des ersten Trimesters (Präparat, Dosis, Einnahmehäufigkeit) und den Substitutionsgewohnheiten während des späteren Schwangerschaftsverlaufs (Präparat, Dosis, Einnahmehäufigkeit).

Aus dem Text lässt sich ableiten, dass in Australien im wesentlichen 3 folsäurehaltige Monopräparate zur Prävention von Neuralrohrdefekten eingesetzt werden, die allesamt hochdosiert sind, denn nur so lässt sich erklären, dass die mittlere Folsäureaufnahme aus Monopräparaten in der

Frühschwangerschaft bei 2948 µg/Tag lag. Da nur 31% der Schwangeren diese hochdosierten Präparate einnahmen und die restlichen Frauen Folsäure in unterschiedlichen Dosierungen zuführten (teils sehr niedrig, teils sehr hoch von 42,9-5500 µg/Tag) wurde die mittlere Folsäureaufnahme durch Supplemente mit 658,3 µg/Tag in der Frühschwangerschaft berechnet. Da im späteren Schwangerschaftsverlauf nur 9% der Frauen hoch dosierte Präparate verwendeten sinkt dementsprechend die mittlere Folsäurezufuhr aus Supplementen auf 300 µg/Tag, wobei jedoch wiederum über eine große Spannweite berichtet wurde (tägliche Aufnahme zwischen 27,4 und 5895,4 µg).

Im Ergebnis wird mitgeteilt, dass die Folsäurezufuhr in der Spätschwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Asthma beim Kind mit 3,5 Jahren (RR 1.32, $p < 0,05$) und für persistierendes Asthma nach 5,5 Jahren (RR 1.38, $p < 0,05$) korreliert. Dabei wird nicht unterschieden ob das Vorkommen von Asthma in Zusammenhang mit der individuellen Dosis steht. Es wird lediglich diskutiert, dass Folsäure bis zur Höhe der empfohlenen Dosis (zur Prävention von Neuralrohrdefekten) von 400 µg quantitativ metabolisiert wird und bei Dosierungen oberhalb dieses Bereiches dosisabhängig zunehmend sowohl im mütterlichen als auch im fetalen Blut zirkuliert, jedoch ist über die Wirkung dieser nicht metabolisierten Folsäure wenig bekannt.

Für den wissenschaftlich interessierten Leser bleibt es unerklärlich warum die Autoren nicht den Versuch unternommen haben, eine dosisabhängige Zuordnung vorzunehmen, zumal die individuellen Daten vorliegen. Da 9% der Frauen in der Spätschwangerschaft hochdosierte folsäurehaltige Monopräparate eingenommen haben, hätte man leicht eine dosisabhängige Risikobewertung vornehmen können, was jedoch aus nicht nachvollziehbaren Beweggründen unterblieb.

Insofern überrascht die kühne Schlussfolgerung, dass die Supplementierung von Folsäure in der Spätschwangerschaft zu erhöhtem Asthmarisiko führe, zumal nunmehr auch solche Frauen verunsichert sind, die der gängigen Empfehlung folgen und 400 µg Folsäure supplementieren. Eine entsprechende Nachauswertung scheint zwingend geboten, um die allgemein anerkannte und inzwischen mehr und mehr etablierte Praxis zur Substitution von Folsäure vor und während der Schwangerschaft nicht zu unterlaufen.

Es lässt sich nur indirekt ableiten, dass offensichtlich nur nach entsprechender Hochdosierung das Asthmarisiko steigt, denn es wird näher ausgeführt, dass jede zusätzliche Folsäurezufuhr von 1000 µg/Tag (!) in der Spätschwangerschaft das relative Risiko für Asthma beim Kind (mit 5,5 Jahren) verdoppelt, sofern die Mutter bereits zuvor ein weiteres Kind bekommen hat. „For every 1000-µg increase in folic acid in late pregnancy, the relative risk of the child's having asthma at 5,5 years more than doubled if the mother had a previous child (RR_{interaction} = 2.20, $p = 0.03$).“

Auf der einen Seite berichtet die Studie über ein erhöhtes Asthmarisiko durch synthetische Folsäure (medienwirksam), auf der anderen Seite wird auch über eine Risikoreduktion berichtet.

So ist z.B. jede zusätzliche Folsäurezufuhr von 1000 µg/Tag (!) ebenfalls in der Spätschwangerschaft mit einer 37%igen Risikoreduktion für Asthma beim Kind (mit 5,5 Jahren) verbunden, sofern die Mutter unter Asthma leidet. „For every 1000-µg increase in folic acid in late pregnancy, the relative risk of the child's having asthma at 5,5 years decreased by 37% if the mother had asthma ($RR_{interaction} = 0.63$, $p=0.03$).“

Dem Nahrungsfolat wurde in der Studie kein erhöhtes Risiko zugeordnet sondern eher eine Risikoreduktion, die mit jeder zusätzlichen Zufuhr von 100 µg Nahrungsfolat mit einer 43%igen Senkung verbunden war, sofern die Mutter bereits unter Asthma litt. „For every 100-µg increase in dietary folate in early pregnancy, the relative risk of asthma for the child at 3,5 years decreased by 43% if the mother had asthma ($RR_{interaction} = 0.57$, $p=0.04$).“

Falls die Mutter während der Schwangerschaft rauchte, ergibt sich durch Nahrungsfolat eine Risikosteigerung, die pro 100 µg zusätzlicher Folatezufuhr in der Frühschwangerschaft mit einer 77%igen Steigerung für das Asthmarisiko beim Kind mit 5,5 Jahren verbunden ist. „For a 100-µg unit increase in dietary folate in early pregnancy, the relative risk of the child's having asthma at 5,5 years increased by 77% if the mother smoked during early pregnancy ($RR_{interaction} = 1.77$, $p=0.01$).“ Hier lässt sich das Risiko mit steigender Nahrungsfolatzufuhr berechnen, ist aber eher irreführend wenn man den Empfehlungen der DGE und anderer nationaler z.B. Food and Nutrition Board der USA und internationaler Organisationen, z.B. WHO folgt und in der Schwangerschaft täglich 600 µg Nahrungsfolat als wünschenswert erachtet. Die errechnete Risikosteigerung beträgt demnach 462% (6×77). Auch hier vermisst der Leser einen konkreten Bezug zu den Rauchgewohnheiten, denn wahrscheinlich steigt das Asthmarisiko wohl eher in Abhängigkeit von der Menge des Tabakkonsums als von der Höhe der Folatezufuhr mit einer optimierten (!) Ernährung.

Es kann hier nur eine beispielhafte Diskussion von Schwachpunkten der Studie erfolgen und selbst die Autoren sind sich nicht sicher, ob Asthma tatsächlich mit der Folsäurezufuhr in Zusammenhang steht. „...we cannot exclude the possibility that the association we have seen in late pregnancy is due to another component of the multivitamins consumed“.

Da auch bei der Befragung der Eltern nach dem Gesundheitszustand (Asthma) der Kinder nicht die Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaft (International Asthma and Allergy in Childhood Study, ISAAC) zur Asthmadagnostik eingehalten wurden, ergibt sich ein weiterer Schwachpunkt.

Bei aller Kritik an der vorliegenden Untersuchung sollen und können mögliche Zusammenhänge nicht ausgeschlossen werden. Eine Nachauswertung (s.o.), die die Erfassung einer möglicherweise zu hohen Folsäuredosis in Bezug zum Asthmarisiko zum Ziel hat, wäre ein erster Schritt, die hervorgerufene Verunsicherung zu beseitigen. Weitere Untersuchungen, die unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden müssten, könnten dazu beitragen, mögliche pathobiochemische Causalzusammenhänge zu erkennen.

Aus den bisher vorgelegten Ergebnissen lässt sich jedoch keineswegs folgern, dass die gegenwärtige Empfehlung zur Substitution von 400 µg Folsäure in der Schwangerschaft zu modifizieren sei. Nach wie vor spricht alles dafür, dass dies zur Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten beiträgt, und eine optimierte Folataufnahme auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft die fetale Entwicklung begünstigt.

Bei der in den deutschsprachigen Ländern üblichen Dosierung kann auch die zur Diskussion stehende Studie kein erhöhtes Asthmarisiko belegen.

Bonn, den 9.11.2009

Prof. Dr. K. Pietrzik