

Strategi behövs för att minska antalet fall av neuralrörsdefekter

Under perioden 1989–1992 publicerades resultaten av fyra studier som visade att supplementering med folat ensamt eller tillsammans med vissa andra vitaminer drastiskt minskade risken för de deltagande kvinnorna att föda barn med någon form av neuralrörsdefekt, »neural tube defect» (NTD), i första hand spina bifida.

Detta väckte stor uppmärksamhet, men vad som inte alltid påpekades var att tre av dessa studier omfattade kvinnor som tidigare fött barn med NTD [1-3]. Även en äldre, liknande studie hade visat samma sak [4]. Endast en studie var en ren primärpreventiv studie [5].

Resultaten av dessa studier satte igång en febril verksamhet i USA, och Centers for Disease Control i Atlanta beslutade 1996 att tillsammans med Food and Drug Administration (FDA) genomföra omfattande aktiviteter i USA, bl a i form av berikning av födoämnen och rekommendationer om folattabletter [6]. Samtidigt startade en kampanj i Storbritannien [7], och nyligen har ett stort projekt påbörjats i Norge.

Svensk expertgrupp

I Sverige togs frågan om eventuella åtgärder upp av Expertgruppen för kost, motion och hälsa, som vid den tidpunkten var ett gemensamt organ för Folkhälsoinstitutet, Livsmedelsverket och i viss mån även Socialstyrelsen. Expertgruppen granskade även den vetenskapliga dokumentationen avseende sambandet mellan folat-homocystein och hjärt-kärlsjukdomar.

Expertgruppens synpunkter finns publicerade i en årsrapport [8], och innebar i korthet att man inte ansåg att det

vetenskapliga underlaget klart visat »att ett ökat intag av folsyra via berikning skulle minska risken för NTD (i ett lågriskland) eller hjärt-kärlsjukdom. Framför allt saknas relevanta, kontrollerade studier. Det finns dock skäl att understryka fördelarna med att öka intaget av folsyrorika livsmedel såsom frukt och grönsaker.»

Vidare kompletterades de svenska näringsrekommendationerna med ett stycke om folat [9].

I det här sammanhanget vill jag komplettera en uppgift i artikeln av Kihlberg och medarbetare i detta nummer av Läkartidningen [10]. Den aktuella folatrekommendationen för vuxna män och kvinnor är 0,3 mg; den är 0,4 mg för gravida kvinnor.

Expertgruppen var överens om att denna fråga i fortsättningen var en angelägenhet främst för Socialstyrelsen.

Detta var bakgrunden till den information som gick ut till landets mödravårdscentraler i maj 1996 och som i första hand rekommenderade en ökad konsumtion av folatrika grönsaker och frukt, grovt matbröd bakat på jäst samt kulturmjolk. Vidare framhölls att det på apotek finns folattabletter om 0,4 mg. Myndigheterna ville inte aktivt rekommendera kvinnor som tänker skaffa barn att påbörja ett extra intag, men såg å andra sidan inga risker om en kvinna själv önskade göra detta.

Kampanjer i flera länder

Som framgår av Kihlbergs och medarbetares artikel [10] pågår nu i flera länder kampanjer för att göra fertila kvinnor medvetna om att de bör öka sitt folatintag i anslutning till en eventuell graviditet. Det är annars påfallande att inga nya vetenskapliga artiklar av folkhälsorelevans har tillkommit i denna fråga under de senaste två till tre åren. Det har heller inte kommit några rapporter om ens positiva trender vare sig från USA eller Storbritannien, trots att man där vid det här laget drivit kam-

panjer under ett par år, låt vara inledningsvis i begränsad omfattning.

Den första region som genomförde en generell kampanj var Västaustralien under perioden 1992–1995. Myndigheterna gick här ut tillsammans med näringslivet och en rad organisationer och rekommenderade kvinnor i barnafödande ålder, speciellt de som avsåg att bli gravida, att äta rikligt med frukt och grönsaker samt att ta ett folatillskott på 0,5 mg/dag.

Undersökningar 1995 visade att 67 procent av kvinnor i barnafödande ålder var medvetna om sambandet mellan folat och NTD (mot 6 procent 1992) samt att drygt 43 procent uppgav att de ökat sitt folatintag inför en pågående graviditet (mot 19 procent 1993) [11]. Trots en massiv insats erhöles ingen skillnad vad gäller NTD-frekvens i jämförelse med förhållandena före projektet (ca 2 per 1 000 graviditeter, dvs ungefär dubbelt så många som i Sverige och Norge).

Underlag för nutritionspolitik

Folat har aktualiserat frågan om vilken styrka man skall kräva av det vetenskapliga underlaget för att kraftfulla nationella åtgärder skall vidtas. Alltför ofta ropas i massmedierna efter åtgärder efter det att enstaka epidemiologiska undersökningar påvisat klara samband mellan en kostfaktor och risken för någon sjukdom. Dessa undersökningar kan vara väl genomförda och invändningsfria från epidemiologisk utgångspunkt, men kan sällan anses visa ett kausalsamband, och kan heller inte förutsäga resultatet av nutritionspolitiska insatser. För detta krävs regelrätta interventionsprojekt.

När det gäller folat och prevention av NTD finns några studier som framför allt sökt klarlägga huruvida intag av relativt höga doser folsyra inför nästa graviditet kan minska risken för NTD hos kvinnor som tidigare fött barn med denna missbildning.

Resultaten var framgångsrika, men

Författare

ÅKE BRUCE

professor, verksamheten, Livsmedelsverket, Uppsala.

doserna i tre av undersökningarna var 4 mg per dag [2-4].

Studie i Ungern

Det finns bara en primärpreventiv studie, i Ungern [5], med en incidens på ca 2/1 000. Man genomförde där en randomiserad studie omfattande 4 753 kvinnor som blev gravida. Hälften fick folsyra (0,8 mg), den andra hälften ett C-vitaminpreparat som placebo. Efter det att sex fall hade inträffat i placebogrupperna men inget i folsyragruppen avbröts studien.

Det finns dock flera oklarheter. Incidensen i placebogrupperna är mycket hög; det rör sig dock om små tal. Man har vidare i en analys av materialet påvisat en minskning av nästan alla missbildningstyper samt en ökning av tvillingfrekvensen i den behandlade gruppen. Man måste därför vara mycket försiktig med att stödja sig på denna enda, publicerade primärpreventiva interventionsstudie.

Så kan folatintaget höjas

Det finns tre olika vägar att gå om man vill höja folatintaget:

Allmänna kostrekommendationer. I de flesta industriländer rekommenderas nu en ökad konsumtion av frukt och grönsaker. Dessa livsmedelsgrupper är de viktigaste avseende innehåll av folsyra, men senare års forskning har visat att det kan föreligga stora variationer i tillgängligheten. Av denna anledning har man i dagarna bildat en forskargrupp vid institutionen för livsmedelsvetenskap vid Sveriges lantbruksuniversitet, för att under ledning av professor Margaretha Jägerstad närmare klarlägga vad som betingar dessa skillnader.

Livsmedelsverket har genomfört två stora nationella kostundersökningar, 1989 och 1997. En av de påtagliga skill-

Mer frukt och grönsaker till kvinnor i fertil ålder minskar risken för att de

ILLUSTRATION: RIKARD BODIN

naderna åren emellan var en ökad konsumtion av rotfrukter, grönsaker, frukt och bär samt av juice – mest uttalat hos kvinnor! [12]. Det genomsnittliga folatintaget hos dem är nu 0,22 mg vid ett energiintag på 7,8 MJ. Med hänsyn till en viss underrapportering kanske det sanna medelintaget ligger omkring 0,28 mg per dag. Här finns dock stora variationer; den grupp man främst skulle vilja nå är den kvartil som ligger under ca 0,17 mg.

Det finns många skäl för att ytterligare öka konsumtionen av frukt och grönsaker. Av denna anledning har i dagarna de nationella kost- och motionsrekommendationerna kompletterats: man bör inta 0,5 kg frukt och grönsaker om dagen, helst i samband med måltider och mellanmål.

Berikning. I USA och Storbritannien satsar man främst på berikning av frukostcerealier och vetemjöl. Berik-

ningen av frukostflingor är relativt lätt att styra, eftersom få äter mer än ett par portioner om dagen, i varje fall inte under längre tid. I USA är målsättningen att ingen skall komma upp till mer än 1 mg folsyra om dagen.

I Sverige säljs sannolikt redan en del berikade importerade frukostflingor, men dessa utgör en ganska liten del av hela produktgruppen. De flesta svenska frukostflingor är av müsli-typ, en produkt som är tekniskt svår att berika. Dessutom är det många som inte äter flingor över huvud taget.

Vi har utrett förutsättningarna för att berika det siktade svenska vete- och rågmjölet. Detta är redan berikat med fyra B-vi-

taminer, och det vore tekniskt enkelt att byta ut ett eller ett par av dessa mot folsyra. Men det är inte bröd bakat på detta mjöl som i första hand rekommenderas. Och att berika fullkornsmjöl eller bröd direkt skulle bli en mycket komplicerad apparat.

Det är vidare inte helt klart vilken nivå man skulle eftersträva. I de fem interventionsstudierna använde tre av de sekundärpreventiva projekten 4 mg, en studie gav 0,4 mg, i den ungerska primärpreventiva studien gavs 0,8 mg. Utifrån mekanistiska och biokemiska studier har man kommit fram till att lämplig nivå vore 0,4 mg [13], men effekten av denna nivå är aldrig testad som berikning.

Supplementering. Den åtgärd som framför allt väcker uppmärksamhet, och som är den enda om vilken man mer säkert kan uttala sig, är supplementering med folatabletter, med eller utan andra vitaminer. Men det är en sak att genomföra en undersökning av som regel välmotiverade personer under en begränsad tid, en annan att genomföra nationella kampanjer under obegränsad

tid framöver.

För att tillskottet skall ha effekt måste kvinnan sannolikt ha börjat ta det en tid innan hon blir gravid. Om graviditeten är planerad behöver detta inte innebära något större problem, men så är ju inte alltid fallet; den period under vilken en kvinna kan vilja bli gravid kan ju omfatta många år. Det krävs därför mycket stora insatser om man vill nå majoriteten av kvinnor, så att de redan inför den första, eventuellt oplanerade, graviditeten har börjat ta folattabletter.

Sekundärprevention

Med stor sannolikhet känner idag personalen vid mödravårdscentralerna till att kvinnor som tidigare fött barn med NTD inför nästa graviditet skall ta ett folattillskott om 4 mg per dag vid tidpunkten för konception. Denna kunskap är dock av begränsad betydelse, eftersom det sannolikt är för sent om kvinnan får kontakt med MVC-personal först när hon väl är gravid.

Kvinnor som föder barn med NTD får dock sannolikt omedelbart efter förlösningen information om folatprevention. Men det är viktigt att denna information upprepas vid flera tillfällen i samband med de fortsatta kontakterna med barnläkare och habiliteringspersonal. Här kanske det ännu inte är rutin att informera om denna profylax.

Folsyra anses i stort sett vara atoxisk. Det huvudsakliga problemet är risken för att maskera en vitamin B₁₂-brist, men detta är huvudsakligen ett problem för äldre. Å andra sidan finns inte mycket kunskap om effekterna av ett långvarigt intag på omkring 1 mg per dag hos snabbt växande individer. Detta intag skulle en del brödatande tonåringar snabbt komma upp i om man genomför en effektiv folatberikning av mjölk.

Oberoende av vilken inställning en myndighet har till folatfrågan och vilka åtgärder som genomförs hamnar man i svåra etiska ställningstaganden. Å ena sidan berörs ett fåtal kvinnor (ca 100 om året i Sverige) som föder ett barn med NTD, eller som gör abort på grund av att man vid ultraljudsundersökning konstaterat anencefali. Denna grupp skall ställas mot en betydligt större grupp kvinnor som av olika anledning är oro-

liga för att fostret kan ta skada.

Om berörda myndigheter, som i Norge och Storbritannien, beslutat att man skall gå ut med generella rekommendationer är det viktigt att dessa verkligen når alla berörda kvinnor, och når dem vid rätt tillfälle. En halvdan satsning härvidlag kan annars resultera i att kvinnor först under graviditeten uppmärksammar att de borde ha tagit folattabletter före konceptionen. Om de inte ens haft för avsikt att bli gravida kan samvetsförelärelserna bli stora.

Man satsar nu stora resurser i dessa länder på att klarlägga dels huruvida gjorda satsningar verkligen nått ut till alla kvinnor, dels huruvida de sedan anammat rekommendationen om folattillskott. Erfarenheterna från Västaustralien pekar på stora svårigheter härvidlag. Andra länder har visserligen accepterat hypotesen om effekterna av folatprevention, men inte gjort några större insatser. Här borde berörda kvinnor med rätta vara harmsna att »myndigheterna vet, men ingenting gör».

Svensk ståndpunkt

Den officiella svenska inställningen är således att vår NTD-incidens är så låg att det inte finns några mer omfattande primärpreventiva projekt som lyckats uppnå en lägre incidens.

I första hand satsar vi således på allmänna rekommendationer om att öka konsumtionen av frukt och grönsaker samt att klarlägga biotillgängligheten i dessa produkter. Konsumtionstrenden här är nu mycket positiv och bör vara lätt att stödja.

Vidare följer vi aktivt vad som händer på annat håll. Skulle det visa sig i någon av de nationella satsningarna att ett tillskott omkring 0,4 mg per dag har en säkerställd effekt är det möjligt att omedelbart börja berika siktat vete- och rågmjöl, och att eventuellt dessutom rekommendera kvinnor i barnafödande ålder att dagligen äta en viss mängd av detta bröd.

Referenser

1. Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet* 1989; 2(8661): 498-9.
2. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ et al. Multi-

vitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262: 2847-52.

3. Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, Rodriguez PL, Martinez AJ. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990; 10: 149-52.
4. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509-11.
5. 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.
6. Oakley GP, Erickson JD, Adams MJ. Urgent need to increase folic acid consumption [editorial]. *JAMA* 1995; 274: 1717-8.
7. Report from an expert advisory group. Folic acid and the prevention of neural tube defects. Department of Health, UK, 1992.
8. Expertgruppen för kost-, motions- och hälsofrågor. Verksamhetsberättelse januari 1995–december 1996. *Vår Föda* 1997; 49: 16-21.
9. Svenska näringsrekommendationer, tredje uppl. *Vår Föda* 1997; 49: 7-14.
10. Kihlberg R, Bui TH, Jörgensen C, Söderhjelms L. Folsyra skyddar mot neuralrörsdefekter. Men hur många kvinnor i fertil ålder har fått information om detta? *Läkartidningen* 1999; 96: 1961-3.
11. Bower C, Blum L, O'Daly K, Higgins C, Loutsky F, Kosky C. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: knowledge and use of periconceptional folic acid supplements in Western Australia, 1992 to 1995. *Aust N Z J Public Health* 1997; 21: 716-21.
12. Becker W. Svenskarna äter nyttigare – allt fler väljer grönt. *Vår Föda* 1999; 51: 24-7.
13. Brown JE, Jacobs DR, Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD et al. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *JAMA* 1997; 277:548-52.

Se även artikeln på sidan 1961 i detta nummer.