



Folinsyre og svangerskap - sikker kunnskap, usikker praksis

REDAKSJONELT

VOLLSET SE

IRGENS MI

En viktig ny medisinsk erkjennelse har til nå fått lite oppmerksomhet i Norge. Rapporter allerede på 1950- og 1960-tallet antydte at forstyrrelser i folatomsetningen var assosiert med svangerskapskomplikasjoner og medfødte misdannelser (1-3). Disse forholdene samt folatenes mulige rolle i kreftutvikling drøftes i dette nummer av Tidsskriftet (4).

Solide holdepunkter for at neuralrørsdefekter kan forebygges med ekstra tilførsel av B-vitaminet folinsyre i ukene før og etter konsepsjonen, fikk man gjennom en serie observasjonsstudier på 1980-tallet, men denne kunnskapen ble først anerkjent og forsøkt omsatt i praksis etter 1992. I Norge dreier det seg om rundt 60 tilfeller av spina bifida, encefalocele eller anencefali årlig. Minst halvparten av disse meget alvorlige medfødte misdannelsene kan trolig forebygges om norske kvinner i fertil alder tar 0,4mg folinsyre daglig.

Anbefalinger

I Storbritannia har forekomsten av neuralrørsdefekter historisk vært høy, men siden 1980-tallet har den vært lavere enn i Norge. For å forebygge disse misdannelsene anbefalte britiske helsemyndigheter i 1992 at alle kvinner som planlegger en graviditet skal ta folinsyretabletter (0,4mg) daglig fra tidspunktet de forsøker å bli gravide og i svangerskapets 12 første uker (5). Liknende anbefalinger er gitt i Nederland, Australia, New Zealand og Kina. Amerikanske helsemyndigheter anbefalte samme år alle fertile kvinner å sørge for et inntak av 0,4mg folinsyre daglig. Det ble angitt at et slikt inntak kunne oppnås ved inntak av vitaminpiller med folinsyre, inntak av matvarer rike på folat eller matvarer tilsatt folinsyre (6).

I Norge anbefalte Statens helsetilsyn i 1993 alle kvinner i fertil alder å spise litt ekstra av matvarer som er gode folatkilder (7). Matvarer som nevnes er grønnkål, spinat, brokkoli, persillerot, blomkål, kinakål, salat, leverpostei, bønner, grovt brød og knekkebrød. Andre matvarer som er gode folatkilder er frukt, spesielt appelsiner og appelsinjuice, rosenkål, poteter og også melk. Den britiske anbefalingen advarer mot økt inntak av leverprodukter på grunn av høyt innhold av A-vitaminer. Den norske anbefalingen skiller seg klart fra andre land med en offisiell politikk på dette området. Alle disse anbefaler tilskudd i form av folinsyretabletter, enten alene eller som alternativ til å øke inntaket av matvarer som er naturlig rike på folat eller tilsatt folinsyre.

Ved vurdering av behov for folinsyretilskudd før svangerskapet skiller man klart mellom to situasjoner; på den ene side tiltak som gjelder alle fertile kvinner og på den annen side tiltak rettet mot kvinner som allerede har gjennomgått et svangerskap med påvist neuralrørsdefekt hos foster eller barn. I den siste situasjonen faller Helsetilsynets anbefaling sammen med andre lands, nemlig 4mg (ti ganger dosen for å forebygge førstegangstilfeller) daglig fra siste menstruasjon før den planlagte graviditeten og i svangerskapets første 12 uker (7).

Empirisk grunnlag

Utslagsgivende for serien av anbefalinger som er gitt internasjonalt de senere årene, var to randomiserte dobbeltblinde forsøk som ble publisert i 1991-92. I den britiske Medical Research Council-undersøkelsen ble kvinner som tidligere hadde hatt et svangerskap med neuralrørsdefekt, fordelt tilfeldig til én av fire grupper: 4mg folinsyre daglig, et multivitaminpreparat, både folinsyre og multivitaminer, verken folinsyre eller andre vitaminer (8). Blant 1195 svangerskap forekom det 27 nye neuralrørsdefekter hvorav seks var blant dem som hadde fått folinsyre. Dette betyr av 72% (95% konfidensintervall 29-88%) av alle neuralrørsdefekter kunne forebygges med folinsyre.

I den eneste randomiserte undersøkelse som er gjennomført uten hensyn til tidligere svangerskapsutfall, ble ungarske kvinner som planla svangerskap, fordelt tilfeldig til én av to grupper (9). Den ene gruppen fikk et multivitamin-sporstoffpreparat med 0,8mg folinsyre og den andre gruppen et sporstoff-vitamin C-preparat uten folinsyre (9). Igjen fant man signifikant færre tilfeller av neuralrørsdefekter i folinsyregruppen (ingen tilfeller blant 2104 svangerskap) sammenliknet med kontrollgruppen (seks tilfeller blant 2052 svangerskap). Kanskje enda viktigere viste denne undersøkelsen en dramatisk reduksjon i andre misdannelser enn neuralrørsdefekter, fra 16,6 til 9,0 per 1000, tydeligst for hjerte- og urinveismisdannelser (10).

Disse to undersøkelsene var begge randomiserte dobbeltblinde forsøk som er den studietypen som gir sikrest viten om effekt av medisinske intervensjoner. Disse forsøkene står imidlertid ikke alene, men representerer en bekreftelse på den reduserte risikoen for neuralrørsdefekter ved perikonseptjonelt vitamin-folinsyreinntak som har vært sett i en tredje randomisert undersøkelse, i to ikke-randomiserte intervensjonsforsøk, i fem av seks pasient-kontroll-undersøkelser og i en kohortstudie (6, 11, 12).

Videre har man i pasient-kontroll-undersøkelser sett beskyttende effekt av folinsyre-vitamininntak på forekomst av leppe-/ganespalte (13) og urinveismisdannelser (14). Dette støtter funnene i det ungarske forsøket som påviste redusert forekomst av andre misdannelser enn neuralrørsdefekter i folinsyre-multivitamingruppen.

Bivirkninger

Man har ikke sett alvorlige bivirkninger av folinsyre i dosen som anbefales for alle kvinner (0,4mg). Ved doser over 1mg daglig kan vitamin B12-anemi maskeres med mulig utvikling av irreversibel neuropati. På grunn av teratogen virkning av vitamin A frarådes overforbruk av multivitamin-tabletter eller matvarer som er tilsatt A-vitaminer.

Det har vært antatt at folinsyre kunne redusere effekten av samtidig antiepileptisk medikasjon, men denne komplikasjonen har ifølge den britiske ekspertgruppen ikke vært observert i praksis (5). Tvert imot tyder mye på at kvinner som behandles for epilepsi har ekstra behov for folinsyre. Dette skyldes økt risiko for medfødte misdannelser, særlig neuralrørsdefekter, leppe-/ganespalte og hjertemisdannelser, ved antiepileptisk medikasjon. Vi merker oss at for alle disse misdannelsene er det påvist sammenheng med lavt folatinnntak. Det er ennå ingen internasjonal enighet om folinsyredosen som bør gis sammen med antiepileptika, både lave (0,5mg) og høye doser (5mg daglig) har vært foreslått (15).

Senere års forskning går i retning av at folinsyre kan ha en rekke andre gunstige effekter. Et 20-talls observasjonsstudier har etablert homocystein som en ny risikofaktor for hjerte- og

karsykdom. Folinsyre reduserer homocysteinnivået og påvirker således denne nyetablerte risikofaktor for hjerte- og karsykdom i gunstig retning (16). Videre er spontanaborter og abrupcio placentae relatert til forhøyet konsentrasjon av homocystein, noe som potensielt kan forebygges med folinsyretilførsel (17, 18). Vi må imidlertid merke oss at den eneste gunstige effekten av folinsyre som er bekreftet i randomiserte forsøk, er reduksjon av medfødte misdannelser.

Status i Norge

Vi har grunn til å tro at i Norge er kunnskapen om folinsyrens viktige rolle før og tidlig i svangerskapet utilstrekkelig både blant leger og kvinner i fertil alder slik at behovet for å endre kostholdet er lite kjent. Videre er det mye som tyder på at adekvat folattilførsel til alle gravide i svangerskapets første uker ikke kan sikres gjennom kostholdsendringer alene (19, 20). For eksempel har det vært anført at 0,4mg ekstra kostfolat vil kreve daglig inntak av åtte glass appelsinjuice eller ti brokkoliporsjoner (20). Endelig er den sikre kunnskapen vi har oppnådd ved randomiserte forsøk basert på folinsyretilførsel i tablettform. Flere observasjonsstudier har vist at risikoen for neuralrørsdefekter avtar med økende folatinnhold i kosten, men beskyttelsen er dårligere enn den som oppnås med vitaminpreparater. Ingen intervensjonsforsøk har vurdert om økt inntak av kostfolater kan gi samme effekt.

I Norge er tilgjengeligheten med henblikk på folinsyrepreparater i adekvat dosering begrenset. Multivitaminpreparater inneholder enten ikke folinsyre eller kun 0,1mg. Til sammenlikning kan nevnes at multivitaminpreparater i USA og Storbritannia inneholder 4-8 ganger denne folinsyredosen. Rene folinsyretabletter er reseptbelagt i Norge, fortsatt i den lave dosen 0,1mg, og må spesiallages i høyere doser. Alt dette bidrar til at folinsyretilskudd i tablettform i liten grad er tilgjengelig for norske kvinner. I Norge finnes det heller ikke matvarer som er anriket med folinsyre. I flere land, blant andre USA og Storbritannia, kan man få frokostblandinger tilsatt folinsyre, og i Irland får man brød og yoghurt med folinsyre. I USA vurderes det videre å tilsette folinsyre til mel.

Om anbefalingen fra Helsetilsynet i februar 1993 skulle ha hatt noen effekt, ville vi ventet å se en nedgang i forekomsten av neuralrørsdefekter fra 1994 av. Tvert imot har vi observert en økning. Antall rapporterte tilfeller av neuralrørsdefekter til Medisinsk fødselsregister halvårsvis for 1994 og første halvår 1995 var 29, 32 og 33, mens halvårsgjennomsnittet for perioden 1990-93 var 22,5 tilfeller. Rundt halvparten av tilfellene utgjøres av spina bifida som de siste 25 år har hatt en stabil forekomst på ca. fem per 10000 fødsler.

Konklusjon

Mye tyder på at vi gjennom folinsyre har en unik mulighet til primærforebygging av et betydelig antall tilfeller av meget alvorlige medfødte misdannelser. Disse ville ellers påføre den gravide og hennes familie store belastninger, først ved stillingstaken til fosterindisert abort og eventuelt senere for hele familien og barnet som fødes med for eksempel spina bifida. For samfunnet er store ressurser involvert.

Det viktige er nå å dele denne kunnskapen med allmennheten og sørge for at flest mulig gravide får nytte godt av ekstra folinsyretilførsel i de kritiske første ukene av svangerskapet. Dette vil kreve sterkere virkemidler enn dem som hittil har vært tatt i bruk.

Vitaminpreparater med 0,4mg folinsyre bør gjøres tilgjengelig i Norge. I kjølvannet av gode informasjonskampanjer kan den enkelte kvinne selv avgjøre om hennes folatbehov skal dekkes ved kostendringer, vitamintabletter eller en kombinasjon av de to.

Stein Emil Vollset

LITTERATUR:

1. Conway H. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg* 1958; 22: 450-3.

2. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71: 529-42.
3. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1: 1254.
4. Christensen B. Folatmangel, kreft og medfødte misdannelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 250-4.
5. Report from an Expert Advisory Group. Folic acid and the prevention of neural tube defects. London: Department of Health, 1992.
6. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spinabifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: RR-14. Gjengitt i *JAMA* 1993; 269:1233-8.
7. Tiltak som kan redusere forekomst av nevralkørsdefekter. Rundskriv IK-4/93. Oslo: Statens helsetilsyn, 1993.
8. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
9. 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.
10. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306:1645-8.
11. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995; 6: 219-26.
12. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257-61.
13. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995; 345: 393-6.
14. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212-8.
15. Bower C. Epilepsy in pregnancy: neural tube defects and folate. *Med J Aust* 1994; 160: 56-7.
16. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
17. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-5.
18. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339: 1122-3.
19. Willett WC. Folic acid and neural tube defect: can't we come to closure? *Am J Public Health* 1992; 82: 666-8.
20. Wald NJ, Bower C. Folic acid and the prevention of neural tube defects. A population strategy is needed. *BMJ* 1995; 310: 1019-20.

Publisert: 17. oktober 2018. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no