

# Perikonceptionel folinsyreprofylakse og neuralrørsdefekter

Anne Katrine Holflod Friberg & Finn Stener Jørgensen



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

Ultralydklinikken,  
Gynækologisk/obstetrisk  
Afdeling,  
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V10140533

Neuralrørsdefekter (NTD) er misdannelser, der omfatter myelomeningocele, anencefali og encefalocele. Misdannelserne opstår under dannelsen af neuralrøret, som færdiggøres på 28.-dagen fra konceptionen, og vil derfor hyppigst være opstået lige omkring tidspunktet, hvor kvinden finder ud af, at hun er gravid.

Hyppigheden af NTD i Danmark ligger på omkring 12/10.000 graviditeter [1], hvilket svarer til 60-70 tilfælde årligt. De fordeler sig omtrent således: 55% myelomeningocele, 40% anencefali og 5% encefalocele.

## FOLINSYRES BETYDNING FOR NEURALRØRSDEFEKTER HOS FOSTRE

Man ved, at folinsyre modvirker NTD hos fosteret. I en stor, randomiseret, kontrolleret undersøgelse med kvinder, der havde haft en tidligere graviditet med et foster med NTD, undersøgte man perikonceptionel folinsyres effekt på forekomsten af NTD i en ny graviditet. Studiet viste en reducerende effekt på antallet af NTD på 72% hos de kvinder, der tog folinsyre (4 mg/dag), i forhold til dem, der ikke gjorde [2].

I et andet stort studie undersøgte man folinsyres effekt på førstegangstilfælde af NTD og fandt en signifikant lavere forekomst af NTD ved indtag af folinsyre før og under en graviditet [3].

## ANDRE ÅRSAGER TIL NEURALRØRSDEFEKTER HOS FOSTRE

I enkelte familier er der fundet en øget forekomst af NTD, hvor mutationer i *methylenetetrahydrofolat-reduktase* (MTHFR)-genet formentlig udgør en del af forklaringen. Både heterozygote og homozygote genotyper af MTHFR-genet er associeret med øget forekomst af NTD [4].

Kvinder med forhøjet *body mass index* har en markant større risiko for, at deres fostre får NTD, end kvinder med normalt *body mass index* [5]. Herudover er både behandling med epilepsimedicin [6] og at have diabetes mellitus [7] velkendte risikofaktorer for udvikling af NTD hos fosteret.

## KVINDERS INDTAG AF FOLAT

Folinsyre er den syntetiske form af folat, et B-vitamin, der findes i varierende koncentration i de fleste føde-

varer (**Figur 1**). Biotilgængeligheden af folat i kosten er mindre end ved tilskud af folinsyre i f.eks. vitaminpiller eller beriget kost [8].

Man kan øge indtaget af folat på tre måder: 1) øget indtag gennem kosten, 2) folinsyretilskud og 3) berigelse af kosten med folinsyre.

## Øget indtag gennem kosten

På baggrund af kostanalyser har man herhjemme estimeret, at det kan lade sig gøre at få 0,4 mg folat dagligt gennem kosten. I praksis er det dog kun 5-10% af de fertile kvinder, der får dette [9]. Det vil altså kræve kostændringer hos de fleste fertile kvinder at få den anbefalede mængde folat, og anbefalinger om kostvaner anses ikke som en effektiv metode til at øge kvinders indtag af folat som led i forebyggelsen af NTD hos fosteret.

## Folinsyretilskud

Fordelen ved folinsyretilskud er, at kun målgruppen er omfattet.

Ulemperne er flere: Kvinder med uplanlagt graviditet vil med meget stor sandsynlighed ikke have taget folinsyretilskud før erkendt graviditet.

FIGUR 1

Folat findes naturligt i forskellige fødevarer i forskellige koncentrationer. Højest folatindhold findes i grøntsager som blomkål, broccoli, avocado og spinat samt i nødder. Mindre indhold findes i kornprodukter som f.eks. brød.



Udenlandske undersøgelser har vist, at kun 17-31% af de gravide kvinder tog perikonceptionel folinsyre som anbefalet, defineret som henholdsvis start af folinsyretilskud før første dag i sidste menstruation og før opnået graviditet [10, 11]. Disse resultater er i overensstemmelse med resultaterne af danske undersøgelser [12], inklusive en helt ny undersøgelse [13].

Lavt uddannelsesniveau, ung alder, uplanlagt graviditet og immigrantstatus er forbundet med dårlig kompliance i forhold til folinsyreindtag [10, 11, 14].

### Berigelse af kosten med folinsyre

En af de oplagte fordele ved berigelse af kosten med folinsyre er, at man mindsker problemerne med compliance som beskrevet i forrige afsnit. Samtidig vil flere af de uplanlagte gravide også få dækket hele eller dele af deres folinsyrebehov via kosten.

Den mest omdiskuterede ulempe er, at resten af befolkningen også får ekstra folinsyretilskud og dermed eventuelle bivirkninger heraf (se senere afsnit).

I mere end 70 lande har man taget beslutning om fødevarerberigelse med folinsyre, men dette gælder ikke for Danmark eller andre EU-lande [15].

I USA har man siden 1998 beriget kornprodukter med folinsyre, så befolkningen i gennemsnit får 100 mikrogram folinsyre ekstra pr. dag [16]. Studier har vist et fald i prævalensen af NTD på 19-31% efter indførelsen af folinsyreberigelse af kosten i USA [16, 17]. Faldet i NTD kan dog også have andre årsager, som f.eks ændring i metoder til registrering af NTD og en i forvejen nedadgående forekomst af NTD. Økonomiske cost-benefit-analyser tyder på, at folinsyreberigelse af kosten i USA også har store økonomiske fordele [18].

### LAVESTE EFFEKTIVE DOSIS AF FOLINSYRE

I flere studier har man undersøgt effekten af folinsyretilskud på S-folat- og erythrocytfolatniveau samt ved hvilket niveau af disse, man får den største risikoreduktion af NTD.

Wald *et al* [19] har estimeret, at en fordobling af S-folat-niveauet vil halvere risikoen for NTD, men også at risikoreduktionen afhænger af den initiale S-folat-værdi, idet den er størst ved lave værdier. For en kvinde med et gennemsnitligt S-folat-niveau på 5 ng/ml (lav værdi) vil et indtag på henholdsvis 0,2 mg, 0,4 mg og 5 mg/dag reducere risikoen for NTD med henholdsvis 23%, 36% og 85%.

I et andet studie [20] har man undersøgt, hvor høj dosis af folinsyre man skal have for at forebygge NTD. I alt 121 kvinder blev randomiseret til at tage enten placebo, 0,1 mg, 0,2 mg eller 0,4 mg folinsyretilskud i seks måneder. Erythrocytfolatniveauet blev



### FAKTABOKS

Folinsyre taget dagligt i minimum én måned før planlagt konception og i de første 12 uger af graviditeten nedsætter risikoen for neuralrørsdefekter hos fosteret.

Andelen af gravide, der følger anbefalingerne om perikonceptionel folinsyreindtagelse er lav.

Der er taget beslutning om folinsyreberigelse af kosten i over 70 lande verden over, men endnu ikke i Danmark eller andre EU-lande.

Der er brug for en revurdering af anbefalingerne vedrørende folinsyreprofylakse til gravide inklusive muligheden for folinsyreberigelse af kosten.

målt før og efter og steg i alle grupper på nær placebo-gruppen. Denne øgning ville betyde en reduktion af NTD på 22% (0,1 mg), 41% (0,2 mg) og 47% (0,4 mg).

I et nyt studie har man undersøgt det optimale erythrocytfolatniveau i forhold til at forebygge NTD [21]. Opgørelsen viste, at hos kvinder med det laveste niveau af erythrocytfolat var der den højeste forekomst af NTD hos fostrene, og forfatterne fandt, at det optimale niveau af erythrocytfolat var 1.000 nmol/l. Dette stemmer overens med resultater fra en irsk undersøgelse, hvor man fandt, at risikoen for NTD var minimal ved et erythrocytfolatniveau på 906 nmol/l eller mere [22]. I et enkelt dansk studie har man undersøgt, hvad der sker med erythrocytfolat- og plasmafolatniveauerne i løbet af en graviditet og post partum, og man fandt, at begge værdier faldt signifikant fra 18. til 39. gestationsuge og post partum [23]. I et dansk studie med 112 kvinder på 25-30 år har man blandt andet undersøgt kvindernes daglige indtag af folat (kost og tilskud) og erythrocytfolat. Man fandt, at kun 17% af kvinderne havde et erythrocytfolatniveau > 900 nmol/l [24]. Måling af erythrocytfolatniveau kunne spille en vigtig rolle i monitoreringen af folinsyreberigelse af kosten [25].

### POTENTIELLE BIVIRKNINGER VED FOLINSYREBERIGELSE AF KOSTEN

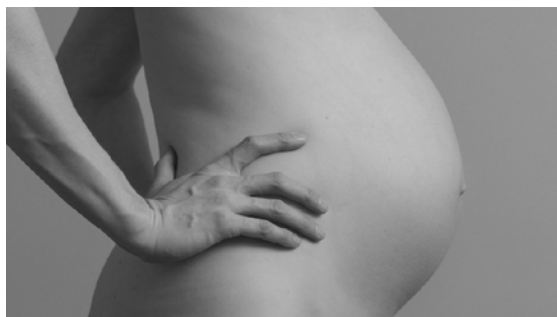
De største bekymringer angående folinsyreberigelse af kosten er eventuelle bivirkninger af øget folatindtag i almenbefolkningen, inkluderende maskering af B<sub>12</sub>-vitaminmangel og øget risiko for visse cancertyper.

Med folinsyretilskud kan man korrigere anæmi, der er associeret med B<sub>12</sub>-vitaminmangel, men man kan ikke korrigere de forandringer i nervesystemet, som B<sub>12</sub>-vitaminmangel også kan give. Resultaterne af et amerikansk studie indikerer, at kostberigelse med folinsyre ikke har forårsaget en markant øgning i maskeringen af B<sub>12</sub>-vitaminmangel [26].

Der har tidligere været bekymringer om, hvorvidt folinsyreberigelse af kosten kunne være associe-

 FIGUR 2

Folinsyreprofylakse som tablet 0,4 mg dagligt anbefales i dag til alle gravide fra én måned før planlagt konception til og med de første 12 uger af graviditeten.



ret med en øget forekomst af forskellige cancertyper hos befolkningen. I en nyligt publiceret metanalyse har man ikke påvist sammenhæng mellem folinsyretilskud og øget risiko for cancer efter fem års behandling med et dagligt folinsyretilskud på 0,5-5 mg (median 2 mg/dag) [27].

Man kan hos personer, der spiser folinsyreberiget kost eller folinsyretilskud, påvise umetaboliseret folinsyre i blodet. Man har endnu ikke kunnet påvise nogle skadelige effekter forbundet med dette, men det er uafklaret, hvilken betydning det kan have på længere sigt [28].

EU's Scientific Committee on Food har sat *tolerable upper intake level* af folinsyre til 1 mg/dag [29]. Denne grænse er sat ud fra manglende kendskab til eventuelle bivirkninger ved en daglig dosis af folinsyretilskud på 1-5 mg. Risikoen for progression af neurologiske symptomer ved B<sub>12</sub>-vitaminmangel som resultat af folinsyretilskud anses som værende den værst tænkelige mulige bivirkning. Forfatterne af rapporten har kun kunnet finde studier, hvor man har påvist, at disse symptomer forekommer efter indtag af 5 mg folinsyre dagligt.

#### NUVÆRENDE DANSKE ANBEFALINGER

I Danmark er der gjort forskellige tiltag til primær og sekundær forebyggelse af medfødte misdannelser herunder NTD.

Primær profylakse: Sundhedsstyrelsen (SST) har siden 1997 anbefalet kvinder at tage et tilskud af 0,4 mg folinsyre fra minimum en måned før planlagt konception til og med de første 12 uger af graviditeten (Figur 2). Kvinder, hvis foster er i høj risiko for at få NTD (kvinden selv/mand har NTD, tidligere graviditet med NTD, kvinder med epilepsi), anbefales en daglig dosis på 5 mg i samme periode.

 FIGUR 3

Landsdækkende oplysningskampagner

Der har over en årrække været foranlediget følgende kampagner:

- 1999: Fødevarerdirektoratet: »Husk folsyre når du vil ha' børn«; folder distribueret i hele landet via praktiserende læger, apoteker og biblioteker
- 2005: Fødevarestyrelsen: »Husk folsyre fra du planlægger at blive gravid«, postkort (landsdækkende)
- 2008: Sundhedsstyrelsen: [www.denbedstestart.dk](http://www.denbedstestart.dk). Foldere: »Giv dit barn den bedste start« og »Snart gravid? Undgå alkohol og rygning – og husk folsyre«. Distribueret via apoteker, butikskæden Matas og fødesteder

Sekundær profylakse: Alle gravide kvinder i Danmark tilbydes nakkefoldsskanning af fosteret ved gestationsalder fra 11 + 3 til 13 + 6 og misdannelsesskanning i andet trimester (19-20 uger), hvor NTD kan opdages.

#### Landsdækkende oplysningskampagner

Der har over en årrække været foranlediget flere kampagner om folinsyreprofylakse til gravide og kvinder, der ønsker at opnå graviditet (Figur 3).

Der er ikke foretaget evaluering af SST's kampagne om folinsyre fra 2008, og der er for nuværende ikke planlagt fremtidige kampagner om folinsyreprofylakse hos gravide.

I et stort dansk studie har man undersøgt effekten af oplysningskampagner på 19.989 kvinders indtag af folinsyre [30]. Man fandt en stigning i compliance blandt kvinder med planlagt graviditet fra 10-15% før kampagnerne til 20-25% kort tid efter kampagnerne.

I 2003 udgav Fødevarerdirektoratet rapporten »Folat og neuralrørsdefekter – skal kosten beriges?«. I rapporten konkluderes det: »Hverken berigelse eller oplysning om brug af kosttilskud kan forventes at forebygge alle tilfælde af NTD eller for den sags skyld at forebygge alle de tilfælde af NTD, som er relateret til folatstatus. Begge strategier vil dog være økonomisk rentable, da forebyggelse af blot få alvorlige tilfælde årligt rigeligt vil kunne dække udgifterne i forbindelse med berigelse eller oplysning samt til opfølgning/evaluering af effekten« [8].

#### KONKLUSION

NTD rammer 60-70 fostre i Danmark hvert år. Man ved, at perikonceptionelt folinsyretilskud til kvinder nedsætter risikoen for udvikling af NTD hos fosteret.

Den gældende anbefaling til danske kvinder lyder på 0,4 mg folinsyre dagligt fra minimum én måned før planlagt konception til og med de første 12 uger af graviditeten. Undersøgelser, inklusive en ny dansk [13], har dog vist, at kun få kvinder følger disse anbefalinger, også selvom de kender til anbefalingerne inden graviditeten.

Mange lande har indført berigelse af kosten med folinsyre med lavere forekomst af NTD og økonomiske fordele som følge heraf. I Danmark er det sidst blevet vurderet, om folinsyreberigelse af kosten skulle indføres, i 2003.

Da der ikke er effekt som ønsket af de nuværende anbefalinger, er der brug for yderligere og mere intensive tiltag i forebyggelsen af NTD i Danmark.

Et løsningsforslag kunne være at indføre obligatorisk berigelse af mel eller morgenmadsprodukter med folinsyre svarende til, at en gennemsnitsdanske fik et dagligt indtag på 0,1 mg folinsyre dagligt. Hvis man antager, at de, der spiser mest folinsyreberiget kost, får ca. dobbelt så meget folinsyre pr. dag som en gennemsnitsdanske, vil en gravid kvinde sjældent komme op over den nuværende *tolerable upper limit* på 1 mg/dag, hvis hun dagligt også får 0,4 mg folinsyre fra både kost og tilskud.

Vi foreslår, at SST revurderer anbefalingerne vedrørende folinsyreprofylakse til gravide i forebyggelsen af NTD. Vi opfordrer til, at Fødevarestyrelsen på ny gennemgår evidensen angående folinsyreberigelse af kosten. Erfaringer fra andre lande, hvor man gennem en lang årrække har beriget kosten med folinsyre, er oplagte at bruge. Monitorering af befolkningens erythrocytfolatniveau synes at være en god markør for effekten af nye tiltag.

## SUMMARY

Anne Katrine Hofflod Friberg & Finn Stener Jørgensen:

Periconceptional folic acid prophylaxis and neural tube defects  
Ugeskr Læger 2015;177:V101040533

Neural tube defects (NTD) affect 60-70 pregnancies each year in Denmark. Folic acid (FA) intake can reduce the risk of NTD in pregnancy. The Danish Health and Medicines Authority recommends Danish women to take 0.4 mg of FA daily periconceptionally. Several studies have found low compliance regarding FA supplementation. In more than 70 countries around the world FA fortification of food products has been introduced and in USA and Canada this has led to a decrease in NTD. FA fortification has not yet been introduced in Denmark. A revision of national Danish recommendations is needed.

**KORRESPONDANCE:** Anne Katrine Hofflod Friberg, Gynækologisk/obstetriske Afdeling, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: katrine.friberg@gmail.com

**ANTAGET:** 8. januar 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTE.TD.K:** 9. marts 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

## LITTERATUR

1. Eurocat: European surveillance of congenital anomalies. www.eurocat-network.eu/access/prevalencedata/prevalencetables. (18. nov. 2014).
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
3. 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.
4. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:799-810.
5. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:611-9.
6. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003;44(suppl 3):33-40.
7. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006;333:177.
8. Rasmussen LB, Garne E, Hansen HB et al. Folat og neuralrørsdefekter – skal kosten beriges? København: Fødevarestyrelsen, 2003.
9. Pedersen AN, Fagt S, Groth MV et al. Rapport: Danskernes kostvaner 2003-2008. Lyngby: DTU Fødevareinstituttet, 2010.
10. Braekke K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:620-7.
11. Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *PLoS One* 2014;9:e89354.
12. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB et al. Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutr* 2004;7:843-50.
13. Friberg AKH, Jørgensen FS. Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid *DMJ* 2015;62:(i tryk).
14. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004;111:399-408.
15. Flour Fortification Initiative. Global Progress. www.ffinetwork.org/global\_progress (20. jun. 2014).
16. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.
17. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002;66:33-9.
18. Grosse SD, Waitzman NJ, Romano PS et al. Reevaluating the benefits of folic acid fortification in the United States: economic analysis, regulation, and public health. *Am J Public Health* 2005;95:1917-22.
19. Wald NJ, Law MR, Morris JK et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
20. Daly S, Mills JL, Molloy AM et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-9.
21. Crider KS, Devine O, Hao L et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *BMJ* 2014;349:g4554.
22. Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al. Folate levels and neural tube defects. *JAMA* 1995;274:1698-702.
23. Milman N, Byg KE, Hvas AM et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:200-5.
24. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I et al. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1156-63.
25. Clarke R, Bennett D. Folate and prevention of neural tube defects. *BMJ* 2014;349:g4810.
26. Mills JL, Von Kohorn J, Conley MR et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1474-7.
27. Vollset SE, Clarke R, Lewington S et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013;381:1029-36.
28. Obeid R, Herrmann W. The emerging role of unmetabolized folic acid in human diseases: myth or reality? *Curr Drug Metab* 2012;13:1184-95.
29. Scientific Committee on food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Brussels: European Commission, oct. 2000.
30. Olsen SF, Knudsen VK. Folic acid for the prevention of neural tube defects: the Danish experience. *Food Nutr Bull* 2008;29(suppl 2):S205-9.