

Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter

En systematisk litteraturöversikt

Juni 2007



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se.

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Denna rapport (nr 183) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av pmochco reklambyrå
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2007
Rapportnr: 183 • ISBN 978-91-85413-15-7 • ISSN 1400-1403

Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Claes Sundelin
(ordförande)

Göran Annerén

Bengt Brorsson

(projektledare)

Sven Cnattingius

Christina Engström
(projektassistent)

Gunilla Malm

Nina Rehnqvist

Hanna Sara Strandler

Alicja Wolk

Externa granskare

Rurik Löfmark

Knut Rasmussen

Paul Uvebrant

Stig Wall

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	11
1. Neuralrörsdefekt (NTD) – definition, uppkomst och konsekvenser	23
1.1 Definition	23
1.2 Betydelse för barn och familj	24
1.3 Sena aborter vid NTD	28
2. Förekomst av neuralrörsdefekter (NTD) i Sverige	31
3. Folatintag, neuralrörsdefekt (NTD) och åtgärder för att minska risken – bakgrund	35
4. Systematisk granskning av litteratur om folatnivåer i blod, NTD och tvillingfödslar före och efter obligatorisk berikning av mjölk med folsyra	41
4.1 Metod	42
4.2 Folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning	45
4.3 Förekomst av NTD före och efter införandet av obligatorisk berikning	51
4.4 Förekomst av tvillingfödsla	66
4.5 Sammanfattning	77
5. Andra frågor i den internationella diskussionen kring effekter av folsyra	79
6. Rekommendationer beträffande behov av folat	83
6.1 Nordiska rekommendationer beträffande behov av folatintag	83

7. Folatintag via kosten och folatstatus i den svenska befolkningen	87
7.1 Folatkällor i kosten och biotillgänglighet	87
7.2 Folatintag i svenska befolkningen	87
7.3 Folatstatus i Sverige	92
8. Beräknat intag av folat/folsyra vid berikning av vetemjöl	95
9. Berikning av mjöl med folsyra – konsekvenser och etiska aspekter	101
10. Referenser	105
11. Ordlista	115
12. Projektgrupp och externa granskare	117
13. Bindningar och jäv	119
Bilagor:	
1. Folaters och folsyras metabolism	121
2. Inkluderade undersökningar av koncentration av folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra	123
3. Exkluderade undersökningar av koncentration av folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra	139
4. Inkluderade undersökningar av förekomst av NTD före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra	143
5. Inkluderade undersökningar av förekomst av tvillinggraviditet och intag av folsyra	155
6. Exkluderade undersökningar av förekomst av tvillinggraviditet och intag av folsyra	163

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

SBU:s slutsatser

Projektets huvuduppgift var att systematiskt granska det vetenskapliga underlaget avseende nytta och risk av att berika mjöl med folsyra. Med nytta avsågs om förekomsten av neuralrörsdefekter (NTD) blir lägre med berikning än utan berikning. Med risk avsågs om ett högre intag av folsyra ökar sannolikheten för tvillinggraviditet. Andra möjliga effekter av berikning med folsyra har inte ingått i den systematiska granskningen.

SBU:s huvudsakliga slutsats är att obligatorisk berikning av mjöl inte entydigt kan rekommenderas på det vetenskapliga underlaget i denna rapport.

- ❑ En samlad bedömning talar för att berikning minskar förekomsten av NTD (Evidensstyrka 2)¹.

På grund av osäkerhet om hur stor underrapporteringen är av graviditeter som avbrutits pga prenatalt diagnostiserad NTD, såväl i Sverige som i de länder från vilka resultat från berikning rapporterats, bedöms det inte vara rimligt att göra utfästelser om hur mycket NTD kan minska i Sverige.

- ❑ Beträffande samband mellan folsyra och sannolikhet för tvillinggraviditet pekar resultaten i olika riktningar (Motsägande vetenskapligt underlag).

¹ Evidensstyrka definieras i Kapitel 4.1.

Resultaten beträffande sambandet mellan intag av folsyra och sannolikhet för tvillingar pekar i olika riktningar. De resultat som redovisats om effekter av berikning av mjöl talar inte för att detta skulle öka sannolikheten för att fler tvillingpar skulle födas. De resultat som bygger på bearbetningar av data från randomiserade kontrollerade prövningar antyder däremot att så skulle kunna vara fallet. Det är då fråga om större doser av folsyra än vad som hittills varit aktuellt vid berikning. Resultat från en (stor) prospektiv kohortundersökning, med samma dos som i två av de kontrollerade prövningarna och med god kontroll över potentiella felkällor stöder inte hypotesen att kosttillskott med folsyra skulle öka risken för tvillingar. Resultaten från fem observationella undersökningar, varav fyra byggde på självrapporterat intag av tabletter med folsyra och en avsåg kostintag av folat, är motsägande.

Folater spelar en viktig roll vid cellreproduktion och kan på teoretiska grunder tänkas stimulera tillväxt av existerande tumörer samt möjligen påskynda omvandling av förstadier till cancer till aktiv cancer. Några djurexperimentella studier stöder denna hypotes och det finns enstaka studier som antyder ett samband mellan höga folatnivåer och tjocktarmscancer. Svar på dessa frågor har inte varit föremål för systematisk litteratursökning i denna rapport.

En obligatorisk berikning av mjöl med folsyra (140–160 mikrogram per 100 gram) i Sverige leder sannolikt till att andelen *graviditeter* med NTD sjunker. Det är dock inte möjligt att med säkerhet avgöra hur stor minskningen kan komma att bli. Detta beror främst på oklarhet om hur många graviditeter som idag avbryts på indikationen NTD i Sverige och annorstädes. Om man gör ett räkneexempel och antar att minskningen kan bli 25 procent, så medför det att antalet foster med NTD minskar från 100 till 75 per år. Antalet *sena avbrytanden* minskar då från 80 till 56 och antalet *födda* barn från 20–25 till cirka 15–20.

SBU:s sammanfattning

Neuralrörsdefekter

Det tidiga anlaget till centrala nervsystemet, neuralröret, anläggs hos fostret under de första veckorna efter befruktningen. Under denna period är kvinnan vanligen inte medveten om att hon är gravid. B-vitaminet folat spelar en viktig roll för den normala utvecklingen av neuralröret. Låga nivåer av folat i serum och röda blodkroppar ökar risken för neuralrörsdefekter (NTD).

Den vanligaste formen av neuralrörsdefekt (NTD) är ryggmärgsbråck. Ryggmärgsbråck ger oftast betydande funktionshinder i form av bortfall av kontroll av blåsan och tarmen och förlamningar i benen.

Kostundersökningar talar för att endast en liten andel av de svenska kvinnorna i fertil ålder har ett dagligt intag som motsvarar de rekommendationer som gäller för gravida kvinnor.

I många länder, däribland Sverige, rekommenderas kvinnor i fertil ålder att i förebyggande syfte öka folatintaget (genom kostmodifiering eller vitamintillskott). I några länder, däribland USA och Kanada, kompletterade man i slutet av 1990-talet rekommendationerna med obligatorisk berikning av mjöl eller flingor med 140–160 mikrogram folsyra per 100 gram. I USA och Kanada rekommenderas, även fortsättningsvis, tillskott av folsyra i tablettform, vanligen 400 mikrogram per dag, före och i anslutning till graviditet.

En viss, till stor del okänd, andel av alla *foster* med NTD aborteras spontant tidigt i graviditeten. Senare i graviditeten upptäcks idag majoriteten av alla foster med NTD i samband med den ultraljudsundersökning som erbjuds gravida kvinnor i 16–17:e graviditetsveckan. Antalet graviditeter med NTD bedöms ha varit relativt konstant sedan 1970-talet och har uppgått till cirka 10 per 10 000 graviditeter per år. Före införandet av ultraljudsdiagnostik skedde få avbrytanden på denna indikation. För närvarande föds årligen 20–25 barn med NTD vilket motsvarar cirka 2 barn per 10 000 födda. Övriga graviditeter avbryts.

Förekomsten av NTD

Förekomsten av NTD hos *foster* varierar mellan länder och regioner beroende på såväl genetiska som miljömässiga skillnader. Förekomsten i Sverige har beräknats till 10–15 fall med NTD per 10 000 graviditeter. Den har i Sverige sannolikt varit oförändrad sedan 1970-talet.

Förekomsten av NTD hos nyfödda *barn* har fortlöpande minskat i Sverige sedan 1970-talet. I Sverige föds årligen cirka 100 000 barn. Av dessa har för närvarande 20–25 barn NTD, dvs förekomsten hos nyfödda barn är cirka en fjärdedel av förekomsten hos foster.

Bakom denna utveckling ligger i huvudsak ökade möjligheter att genom ultraljudsundersökning under graviditeten upptäcka fosterskadan och efter beslut av föräldrarna avbryta graviditeten. Cirka 80 avbrytanden sker varje år efter sextonde graviditetsveckan pga NTD hos fostret.

En kartläggning av barn som fötts med NTD i Europa visar att förekomsten i Storbritannien och Irland var 13,6 per 10 000 födda år 2000. I andra delar av Europa var den lägre och låg mellan 7 och 9 per 10 000 födda [1]. Från samma källa rapporterades 3–4 fall av NTD i Finland och mindre än 2 fall per 10 000 födda i Norge. Uppgifterna tyder på att Sverige, i likhet med våra nordiska grannländer, har en jämförelsevis låg förekomst av barn som föds med NTD.

NTD och folater–folsyra

Det är genom grundforskning visat att B-vitaminet folat, som finns i grönsaker och vissa andra livsmedel, med all sannolikhet spelar en central roll vid bildningen av neuralröret hos fostret under de första veckorna av graviditeten. Det är belagt att högt intag av folat före och i anslutning till befruktning liksom detta vitamins syntetiska variant, folsyra, skyddar mot uppkomsten av NTD både hos kvinnor som tidigare fött ett barn med NTD och hos kvinnor i allmänhet. Låga folatnivåer mätt i serum (speglar det aktuella intaget) samt i röda blodkroppar (speglar intaget i ett längre tidsperspektiv) har i studier visat sig vara en riskfaktor för NTD.

Intag av folater och folatstatus i Sverige

Kostundersökningar i Sverige tyder på att cirka en tredjedel av alla kvinnor har ett folatintag som är mindre än det genomsnittliga behovet som beräknats till 200 mikrogram per dag. Bara en marginell andel av kvinnor i fertil ålder har en kost som innebär ett dagligt intag av 400 mikrogram per dag, dvs det intag som rekommenderas i samband med graviditet som skydd mot uppkomsten av NTD hos fostret. Kunskaperna om folatstatus i blod hos den svenska befolkningen är mycket ofullständiga.

Information om behovet att öka folatintaget i anslutning till graviditet

Eftersom förekomsten av graviditeter med NTD varit oförändrad sedan 1970-talet bedöms de insatser som gjorts för att informera kvinnor i fertil ålder att före graviditet öka sitt intag av naturliga folater och av folsyra ha varit otillräckliga. Orsakerna till detta är sannolikt flera. Det kan antas att kunskapen om vikten av att inta en tillräcklig mängd folat varierar bland kvinnor i fertila åldrar och att långtifrån alla graviditeter är planerade.

NTD och berikning av mjöl

I slutet på 1990-talet beslutade bl a USA, Kanada och Chile om obligatorisk berikning av mjöl eller flingor med 140–160 mikrogram folsyra per 100 gram. Publicerade uppföljningsstudier visar att förekomsten av graviditeter med NTD sjunkit efter berikningen.

Resultat från ett flertal undersökningar av sambandet mellan berikning av mjöl med folsyra och neuralrörsdefekt bedöms, tagna var för sig, ha begränsat bevisvärde för att obligatorisk berikning minskar risken för NTD. Resultaten pekar dock utan undantag i riktning mot att risken för NTD efter berikning (frivillig och/eller obligatorisk) och rekommendation av kosttillskott är lägre än den var före dessa åtgärder. Sambandet mellan sjunkande förekomst av NTD och ökat intag av folsyra stärks av observationen att andelen kvinnor i barnafödande åldrar med låg koncentration av folat i röda blodkroppar minskat påtagligt under

de jämförda tidsperioderna. Därför har den samlade evidensstyrkan bedömts vara måttligt stark.

Vissa grupper av kvinnor får trots berikningen inte ett intag som skyddar mot NTD varför man i USA och Kanada, som infört berikning, fortfarande rekommenderar tillskott av folsyra 400 mikrogram per dag före och i anslutning till graviditet.

Biverkningar av högt folatintag

Obligatorisk berikning av livsmedel innebär att intaget av folsyra blir beroende av kostvanorna. Personer som äter mycket bröd (och pasta) kommer att få ett högt intag och det är sannolikt att vissa undergrupper exempelvis barn och ungdomar med stor brödkonsumtion kommer att få ett intag som överskrider de svenska näringsrekommendationernas övre gränser för dessa åldersgrupper. De i litteraturen mest diskuterade biverkningarna är:

Maskering av symtom vid brist på vitamin B₁₂

Höga doser av folsyra kan häva den typ av blodbrist som är ett tidigt tecken på brist på vitamin B₁₂. En risk med berikning skulle vara att fall med B₁₂-brist upptäcks senare med ökad risk för neurologiska skador. Uppföljande studier efter berikning har inte kunnat bekräfta dessa farhågor. Tillgängliga data tyder på att den dos som tillförs via kosten efter berikning inte räcker för att korrigera blodbristen.

Ökad frekvens av tvillingfödslar

Resultaten beträffande sambandet mellan intag av folsyra och risk för tvillingar pekar i olika riktningar. De resultat som redovisats om effekter av berikning av mjöl talar inte för att detta skulle öka sannolikheten för att fler tvillingpar skulle födas. De resultat som bygger på bearbetningar av data från randomiserade kontrollerade prövningar antyder däremot att så skulle kunna vara fallet. Det är då fråga om större doser av folsyra än vad som hittills varit aktuellt vid berikning. Resultat från en (stor) prospektiv kohortundersökning, med samma dos som i två av de kontrollerade prövningarna och med god kontroll över potentiella felkällor

stöder inte hypotesen att kosttillskott med folsyra skulle öka risken för tvillingar. Resultaten från fem observationella undersökningar, varav fyra byggde på självrapporterat intag av tabletter med folsyra och en avsåg kostintag av folat, är motsägande.

Ökad förekomst av cancer

Sambanden mellan vitamin B₁₂, folater och cancer är idag föremål för intensiv forskning. Det är biologiskt plausibelt att folsyra skulle kunna stimulera tillväxt av existerande tumörer och eventuellt även övergång från förstadier till cancer till aktiv malignitet. Det finns djurexperimentella studier som ger ett visst stöd för denna hypotes och det finns enstaka studier som pekar mot ett samband mellan höga folatnivåer och cancer i tjocktarmen. En marginell ökning av vanliga cancersjukdomar (tjocktarmscancer, prostatacancer, bröstcancer), eventuellt efter lång latenstid, skulle effektivt eliminera värdet av en minskad frekvens av NTD.

Beräknad effekt av berikning på förekomsten av NTD i Sverige

Effekten av berikning på förekomsten av NTD kan inte beräknas exakt men i ljuset av erfarenheterna från framför allt USA och Kanada är det rimligt förvänta sig att andelen *graviditeter* med NTD minskar. Det är dock inte möjligt att med säkerhet avgöra hur stor minskningen kan komma att bli. Detta beror främst på oklarhet om hur många graviditeter som idag avbryts på indikationen NTD i Sverige och annorstädes. Om man gör ett räkneexempel och antar att minskningen kan bli 25 procent, så medför det att antalet foster med NTD minskar från 100 till 75 per år. Antalet *sena avbrytanden* minskar då från 80 till 56 och antalet *födda barn* från 20–25 till cirka 15–20.

Etiska aspekter

Såsom framgått av slutsatserna ovan innebär berikning av livsmedel med folsyra att samhället ställs inför ett grundläggande etiskt dilemma. Möjligheten att årligen förebygga NTD hos ett begränsat antal foster ska

vägas mot en svårbedömd och inte kvantifierbar risk att öka förekomsten av vissa relativt vanliga tumörformer. Det är för närvarande inte möjligt att från strikt vetenskapliga utgångspunkter avgöra om det är berättigat att via obligatorisk berikning av mjöl exponera hela den svenska befolkningen för ökat intag av folsyra.

Forsknings- och utvecklingsbehov

SBU:s rapport har haft som uppdrag att i första hand granska det vetenskapliga underlaget för nytta (minskad förekomst av NTD) och risk (ökad förekomst av tvillinggraviditet) för kvinnor i barnafödande åldrar av att berika mjöl med folsyra. För att korrekt kunna bedöma de långsiktiga effekterna av obligatorisk folsyraberikning är det ytterst angeläget att göra en fullständig vetenskaplig analys av alla övriga vetenskapligt dokumenterade för- och nackdelar med en berikning. Exempelvis har lågt folatintag och/eller folatbrist rapporterats öka risken för missfall, hjärt-kärlsjukdomar och vissa cancerformer. Högt folatintag har å andra sidan i enskilda studier visat samband med koloncancer. Folsyras eventuella betydelse för uppkomst av andra missbildningar än NTD bör också bli föremål för systematisk granskning.

Analysen har visat att det finns ofullständiga kunskaper om folatintag och folatnivåer (i serum och röda blodkroppar) i den svenska befolkningen i allmänhet och hos gravida kvinnor i synnerhet. Det saknas nationellt representativa studier av folatintag och folatnivåer hos kvinnor i fertil ålder och kunskaper om i vilken utsträckning nuvarande rekommendationer till kvinnor om folatrik kost och tillskott före och i anslutning till graviditet följs. Dessa kunskapsluckor bör fyllas.

Oberoende av beslut om berikning är det motiverat att utveckla administrativa rutiner som säkerställer registrering av alla NTD-graviditeter inklusive avbrytanden på denna indikation. Den nuvarande frivilliga rapporteringen är otillräcklig.

Om ansvariga fattar beslut om berikning bör ett särskilt forskningsprogram knytas till beslutet.

Obligatorisk berikning av ett baslivsmedel innebär att hela befolkningen exponeras för folsyra och att folatnivåerna i blod blir allmänt högre. Personer som äter mycket bröd (och pasta) kommer att få ett högt intag och det är sannolikt att vissa undergrupper exempelvis barn och ungdomar som äter mycket bröd kommer att få ett intag som överskrider det rekommenderade. I vilken mån denna exponering utgör en risk och hur stor denna risk kan vara går inte för närvarande att bedöma vetenskapligt.

Det finns ett *etiskt dilemma* som kan formuleras på följande sätt: Är det etiskt rätt att försöka förebygga NTD hos ett begränsat antal foster och barn om åtgärden innebär exponering av en hel befolkning för en diffus och svårkvantifierbar ökad risk för allvarlig sjukdom?

SBU:s slutsats är att denna fråga, från strikt vetenskapliga utgångspunkter, inte kan besvaras med den föreliggande rapporten som grund.

För ansvariga myndigheter föreligger därför två huvudsakliga beslutsalternativ. Utan rangordning kan dessa presenteras på följande sätt:

1. Ansvariga myndigheter väljer att med hjälp av obligatorisk berikning satsa på en minskad förekomst av NTD. Det innebär att man sätter den grupp som drabbas av NTD i centrum och bortser från den svårvärderade risken att påverka insjuknandefrekvensen av tumörsjukdomar och eventuellt ökad sannolikhet för tvillinggraviditeter. Obligatorisk berikning innebär inte att man kan avstå från rekommendation av vitamintillskott före och i anslutning till graviditet.
2. Ansvariga beslutsfattare väljer att inta en avvaktande hållning i berikningsfrågan, men en aktiv hållning i fråga om uppföljning av positiva och negativa effekter av obligatorisk berikning. Andra möjliga positiva effekter av berikning, exempelvis inom hjärt-kärlområdet analyseras systematiskt. Litteraturen ifråga om sambandet mellan folater, folatnivåer och cancer blir föremål för systematisk och kritisk granskning. Försiktighetsprincipen tillämpas tills ökad klarhet om sambandet mellan folater, folatnivåer och malignitet har klarnat. Denna strategi innebär att man sannolikt accepterar att frekvensen av NTD-graviditeter är oförändrad.

Att avstå från obligatorisk berikning innebär inte att samhället bör avstå från insatser i syfte att minska frekvensen av NTD. Valet av detta beslutsalternativ förutsätter aktiva och uthålliga informationsinsatser med särskilt stark tonvikt på vikten av att kvinnor före och i anslutning till graviditet intar tillskott av folsyra. Valet av detta alternativ bygger på tilltron att samhället, trots de hittills redovisade erfarenheterna från sådana kampanjer, genom utvecklade och uthålliga informationsinsatser kan öka folatnivåerna hos kvinnor i fertil ålder.

Rekommendation och information om supplementering med folsyra i anslutning till graviditet kan kombineras med frivillig berikning av mjöl. Sådan berikning kan eventuellt stimuleras genom särskilda åtgärder vilket innebär att både berikat och oberikat mjöl kan komma att finnas på marknaden. Kvinnor i fertil ålder, den primära målgruppen, uppmanas använda berikat mjöl och berikade produkter.

SBU:s huvudsakliga slutsats är att obligatorisk berikning av mjöl inte entydigt kan rekommenderas på det vetenskapliga underlaget i denna rapport.

Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

Bevisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

1. Neuralrörsdefekt (NTD) – definition, uppkomst och konsekvenser

1.1 Definition

Med neuralrörsdefekt menas en vanligen öppen förbindelse mellan hud och centrala nervsystemet i medellinjen på skallen eller utefter ryggraden. Neuralröret anläggs tidigt efter befruktningen och sluts under tredje till fjärde graviditetsveckan [2]. Detta innebär att neuralröret har anlagts redan innan kvinnan själv blir medveten om att hon är gravid.

Beroende på skadans huvudsakliga belägenhet brukar man skilja mellan tre typer av NTD, nämligen avsaknad av hjärna, hjärnbräck och ryggmärgsbräck (anencefali, encefalocele och spina bifida). Avsaknad av hjärna är inte förenligt med liv. Uppkomstmekanismen för de kraniala skadorna är sannolikt annorlunda jämfört med lägre belägna skador [2].

De flesta ryggmärgsbräck ger betydande funktionshinder i form av bortfall av kontroll av blåsa och tarm och förlamningar i benen.

Den engelska beteckningen på tillståndet är ”Neural Tube Defect”, förkortat NTD. Av praktiska skäl kommer vi att använda denna internationellt använda beteckning.

De tidiga stadierna av fosterutvecklingen (embryonalperioden) karakteriseras av snabb celledelning. Även små störningar i mångfalden av dessa känsliga processer kan få betydande konsekvenser. Att folatbrist/störd folatmetabolism kan leda till neuralrörsdefekt bygger på hypotesen att neuralrörets slutning är beroende av en fungerande folatförsörjning på cellulär nivå. Den exakta mekanismen för uppkomsten av NTD är inte känd. I en bilaga illustreras hur folat metaboliseras på cellulär nivå (Bilaga 1).

NTD har sannolikt flera uppkomstmekanismer. Den vanligaste mekanismen är en kombination av flera gener och miljöfaktorer, så kallad polygen (flera gener) eller multifaktoriell orsak. Man känner inte till de gener som är inblandade men har funnit en miljöfaktor, som bidrar till uppkomsten av NTD, nämligen folatbrist hos den gravida kvinnan. Det finns dessutom specifika syndrom där NTD ingår som en del. Dessa syndrom beror på kromosomavvikelser eller mutation i ett enskilt anlag. Vid dessa syndrom påverkas förekomsten av NTD inte av externa miljöfaktorer [3].

Även om man kunnat identifiera ett tämligen stort antal syndrom där NTD ingår bedömer man att deras andel av antalet barn som föds med NTD är litet. Syndrom med kromosomavvikelser spelar däremot en framträdande roll som orsak till spontana missfall. Man har i flera serier av tidigt aborterade foster med missbildningar i centrala nervsystemet eller med NTD funnit att en hög andel (60–70 procent) haft kromosomavvikelser. I serier av levande födda eller dödfödda barn fann man inte något sådant fall [4–7]. Det förefaller sannolikt att endast få av de kromosomskadade fostren utvecklas till fullgångna foster.

1.2 Betydelse för barn och familj

Ryggmärgsbråck kan uppstå på olika nivåer längs ryggraden, men är vanligast i den nedre delen. Om bråcket inte upptäckts redan under fosterlivet konstateras det vid förlossningen. Det nyfödda barnet blir omedelbart föremål för kirurgiska ingrepp i syfte att öka dess förutsättningar för normal utveckling.

Antalet som dör till följd av NTD har minskat påtagligt. Under perioden 1990 till 1994 avled i genomsnitt 25 barn per år i åldrarna 0–19 år jämfört med 2 barn per år under perioden 2000–2003 (Tabell 1.1). Flest barn dör i de tidiga barnåldrarna.

Tabell 1.1 Antal avlidna som följd av NTD i åldrarna 0–19 år i Sverige under perioden 1990–2003¹.

Ålder	0–4	5–9	10–14	15–19	Totalt
1990–1994	106	6	9	6	127
1995–1999	47	3	3	2	55
2000–2003	8	1	1	0	10
1990–2003	161	10	13	8	192

¹ Enligt Statistiska centralbyrån föddes under perioden 1990–2003 sammanlagt 1 444 079 barn [8].

Beroende på skadans omfattning och lokalisation drabbas barnet av en funktionsnedsättning med stora individuella variationer, alltifrån lindrig svaghet i benen till ett svårt, sammansatt funktionshinder präglat av uttalade förlamningssymtom, felställningar i benen och störningar i urinblåsans och tarmens funktion.

De flesta barnen (cirka 85 procent) utvecklar vattenskalle (hydrocefalus), oftast kombinerat med en missbildning av hjärnstam/lillhjärna. Vattenskalle behandlas kirurgiskt med avledning av hjärnans vätskesystem (shuntoperation eller ventrikulostomi). Shuntkomplikationer (infektioner, stopp i shunten) är vanliga och kan leda till akuta livshotande tillstånd. Många barn tvingas genomgå flera shuntoperationer under uppväxten. Till följd av vattenskalle kan också hormonella rubbningar uppkomma och ge upphov till för tidig pubertet.

Vattenskalle medför störningar i centrala nervsystemets funktion och kan ge intellektuella begränsningar, påverkan på koncentrationsförmåga, impuls kontroll, minne/inläring och exekutiva funktioner. Cirka en tredjedel av barnen med ryggmärgsbråck och vattenskalle har ett förståndshandikapp [9]. Nyligen publicerade studier visar också att språkliga funktioner inte sällan är drabbade [10].

Missbildningen i hjärnstam/lillhjärna påverkar hjärnans funktion och kan leda till sväljningssvårigheter, skador på hjärnans utgående nerver samt försvagningar i armarna.

Neurogen dysfunktion av blåsa och tarm medför såväl praktiskt som upplevelsemässigt och medicinskt avsevärda problem för personer med ryggmärgsbråck. Majoriteten av barnen kan inte kontrollera blåsan och denna tömmer sig inte heller spontant. Följden av detta är en hög risk för återkommande infektioner. Komplikationer från urinvägarna har tidigare svarat för en avsevärd del av både sjuklighet och för tidig död hos barn som föds med NTD.

Genom en teknik som kallas RIK, ren intermittent kateterisering, kan föräldrarna och senare barnet själv tömma blåsan med hjälp av kateter. De flesta barn lär sig denna teknik. RIK har visat sig skydda mot njurskador orsakade av täta urinvägsinfektioner och förhöjt blåstryck och har dessutom givit en ökad livskvalitet, eftersom inkontinensen minskar. Den äldre metoden, att tömma blåsan genom yttre kompression används numera undantagsvis. Under senare år har också nya farmaka utvecklats som kan ge förbättrad kontinens och minskad hyperaktivitet och tryck i blåsan. Det finns också operativa möjligheter att bidra till kontinens [11,12].

Störningen av tarmfunktionen leder till svårigheter att aktivt och viljemässigt tömma tarmen på normalt sätt och ger både fysiska och psykologiska konsekvenser. En del av barnen, framför allt i de yngsta åldrarna, kan behöva manuell hjälp med att tömma ändtarmen. De flesta behöver, för att undvika förstoppning och avföringsinkontinens, tömma tarmen med små eller större lavemang [11,13,14].

Den bristande nervförsörjningen i benen leder till felställningar och kontrakturer. Få kommer att kunna gå utan hjälpmedel. Inte sällan blir personen rullstolsburen [15]. Flertalet barn genomgår under uppväxten ortopediska operationer och behöver ortopediska hjälpmedel (ortoser). Ryggmärgen kan också växa fast igen i nedre delen av ryggraden (fjättrad ryggmärg) och ge tilltagande skolios, smärta och neurologiska symtom vilket kräver operativ åtgärd. När funktionsnedsättningar klassificerades efter svårighetsgrad på en tregradig skala, fann man i

en nordisk studie, att 70 procent av de barn som hade NTD bedömdes tillhöra gruppen med de allvarligaste funktionsnedsättningarna [16].

Den sammansatta bilden av funktionsnedsättningar innebär att barnet och familjen under hela uppväxten har en intensiv kontakt med hälso- och sjukvården och med habiliteringsorganisationen. Det krävs således ett multidisciplinärt omhändertagande där olika experter samarbetar inbördes och med barn och familj (neurokirurgi, barnneurologi, urologi, ortopedi samt habilitering inkluderande sjukgymnastik, arbetsterapi, kurator och psykolog).

Funktionshindret är av så allvarlig art att det ofta påverkar samspelet mellan familjemedlemmarna och föräldrarnas yrkesliv måste anpassas till barnets situation. Barnets funktionshinder kan på detta sätt ha en direkt inverkan på familjens socioekonomiska situation. Tonårsperioden kan innebära extra påfrestningar då den normala och eftersträvarvärda frigörelseprocessen kompliceras av barnets stora behov av hjälp. Förväntningar på omhändertagande, behov av frihet att utvecklas och oro för nya komplikationer kan leda till störningar i familjedynamiken [17].

Allt fler barn med ryggmärgsbräck uppnår idag vuxen ålder. De åldersgrupper som nu befinner sig i tonåren eller på gränsen till vuxenlivet omfattar fler individer med NTD än de åldersgrupper som föds idag. För närvarande passerar 40–50 unga vuxna med NTD årligen sin myndighetsdag. Kognitiva svårigheter samt urin- och avföringsinkontinens utgör deras dominerande problem [12].

På senare tid har man mer systematiskt börjat studera livskvaliteten hos människor med olika typer av funktionshinder. Resultaten tyder på att majoriteten av ungdomar med ryggmärgsbräck, trots sina funktionshinder, kan ha en hög livskvalitet. Den övervägande delen av de unga vuxna som har NTD är också i stånd att klara ett eget boende och självständigt liv med eller utan daglig assistans. Å andra sidan överlever idag fler barn med svåra funktionshinder vilket medför ett omfattande och långvarigt samhälleligt ansvar [18].

1.3 Sena aborter vid NTD

Neuralrörsdefekt (NTD) kan identifieras med ultraljud i graviditetsvecka 16–18. Den helt övervägande delen av alla gravida kvinnor genomgår en sådan undersökning. Vid misstanke om NTD sker ytterligare undersökningar med förfinad diagnostik.

I praktiken innebär praxis och tekniska möjligheter att 70–80 föräldrapar varje år ställs inför det faktum att barnet med mycket hög sannolikhet har NTD. I cirka en fjärdedel till en tredjedel av fallen handlar det om de svåra typer av NTD som inte är förenliga med fortsatt liv efter födelsen. I dessa fall väljer majoriteten av föräldrarna att avbryta graviditeten.

Även vid förekomst av ryggmärgsbräck väljer en majoritet av föräldrarna att avbryta graviditeten. Flertalet av dessa avbrytanden sker före den 18:e graviditetsveckan. För närvarande görs dessutom årligen 20–30 avbrytanden efter vecka 18 efter särskilt beslut i socialstyrelsens rättsliga råd, så kallade sena avbrytanden [19]. Sett i ett längre tidsperspektiv föds allt färre barn med NTD. Detta beror framför allt på att skadade foster upptäcks genom de rutinmässiga ultraljudsundersökningarna, vilket i sin tur leder till att graviditeten avbryts.

I Tabell 1.2 redovisas antalet avbrutna graviditeter pga NTD som rapporterats till det svenska missbildningsregistret för perioden 1999–2005. Av tabellen framgår, för denna relativt sett korta period, ingen trend över tiden i avbrytanden samt att de flesta rapporterade avbrytanden skett före vecka 18. NTD svarar för 18–36 procent av alla avbrytanden som görs pga fosterskada.

Tabell 1.2 Avbrutna graviditeter rapporterade till missbildningsregistret under perioden 1999 till 2005.

År	Antal graviditeter som avbrutits pga neuralrörsdefekt (NTD)		
	Vecka 18 eller senare	Före vecka 18	Totalt antal
1999	10	46	56
2000	22	41	63
2001	16	54	70
2002	22	54	76
2003	16	40	56
2004	23	39	62
2005	21	54	75
Genomsnitt per år 1999–2005	18,6	46,9	65,4

Sorgereaktioner över att det väntade barnet har en skada är oundviklig liksom de psykologiska reaktioner som är förbundna med själva avbrytandet av graviditeten.

Konsekvenserna för föräldrarna av sena avbrytanden pga fosterskador har belysts i ett flertal studier. Ett avbrytande pga NTD är från psykologisk synpunkt en allvarlig livshändelse för familjen.

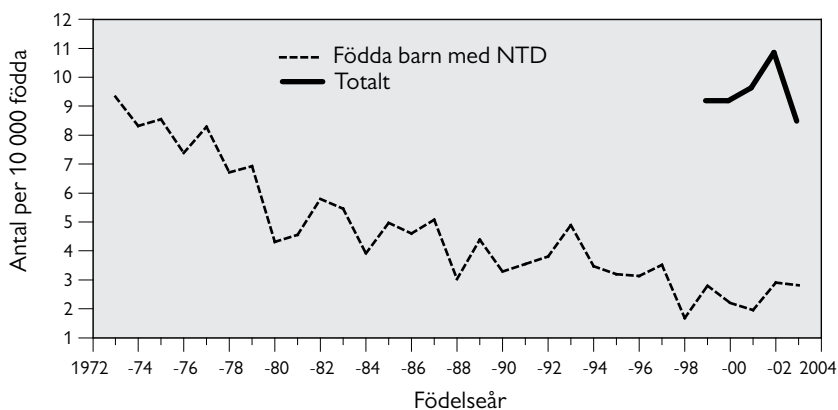
2. Förekomst av neuralrörsdefekter (NTD) i Sverige

Uppgifter om förekomst av NTD grundar sig främst på de registreringar som görs i missbildningsregister. De flesta av dessa register tillkom i mitten av 1960-talet sedan man funnit ett samband mellan neurosedyn (talidomid) under graviditeten och förekomsten av missbildningar hos fostret.

Det svenska missbildningsregistret inrättades år 1964. Det blev därmed obligatoriskt att rapportera barn som fötts med missbildningar. Trots att rapportering är obligatorisk förekommer bortfall. Bortfallet av rapporter till missbildningsregistret beräknas vara cirka 20 procent för barn som föds med missbildningar och mellan 30 och 50 procent för graviditeter som avbrutits pga att man upptäckt missbildning.

När missbildningsregistret tillkom förekom inga ultraljudsundersökningar av graviditeter och inte heller gjordes några fostervattensprov med kromosomundersökning. År 1975 startades rutinmässig ultraljudsövervakning av graviditeter. Sedan 1990-talet erbjuds alla gravida i Sverige en ultraljudsundersökning i tidig graviditet. Nittiofem procent av alla gravida accepterar detta erbjudande [20]. Undersökningen görs mellan 16:e och 18:e graviditetsveckan. Undersökningen görs främst för att datera graviditeten och finna eventuell flerbörd. Ultraljudsutrustningen har successivt blivit allt bättre och därmed har också möjligheten att upptäcka missbildningar förbättrats.

En påtaglig nedgång i förekomst av barn som föds med NTD har skett i Sverige (Figur 2.1). I början av 1970-talet föddes årligen ett hundratal barn med NTD, dvs cirka 10 per 10 000 födda [21]. Sedan 1999 har antalet födda barn med NTD varit mindre än 30 per år, vilket ungefär motsvarar 2,5 per 10 000 födda. Skillnaden förklaras i huvudsak av att mellan 60 och 70 procent av de graviditeter där ultraljudsundersökning visar att fostret har NTD numera avbryts. Medräknas dessa graviditeter (den brutna kurvan avseende perioden 1999–2003 i diagrammet) finner



Figur 2.1 Födda barn med neuralrördefekter (NTD) (anencefali, encefalocele, spina bifida) 1973–2003. För åren 1999–2003 (fet kurva) anges totala antalet NTD (födda barn + avbrutna graviditeter).

man att förekomsten av graviditeter där fostret har NTD sannolikt inte har minskat sedan 1970-talet. Försök att även ta hänsyn till ej rapporterade fall har gjorts för perioden 1999–2003 [21]. Resultatet visar att den totala förekomsten av NTD i Sverige för närvarande kan vara 15 per 10 000 graviditeter. En klar majoritet av dessa graviditeter har då avbrutits spontant eller genom inducerad abort.

En kartläggning av barn som fötts med NTD i Europa visar att förekomsten i Storbritannien och Irland, där frågan om berikning varit föremål för omfattande utredningar, sjönk från 47,1 till 13,6 mellan år 1980 och år 2000. I övriga Europa låg den under samma period tämligen konstant mellan 7–9 per 10 000 födda [1]. Från samma källa rapporterades 3–4 fall av NTD i Finland och mindre än 2 fall per 10 000 födda i Norge. Uppgifterna tyder på att Sverige, i likhet med våra nordiska grannländer, har en jämförelsevis låg förekomst av barn som föds med NTD.

Sedan början av 1980-talet är det mycket ovanligt att barn föds utan hjärna eller med hjärnbräck. I Tabell 2.1 redovisas antalet födda med NTD och det antal graviditeter som avbrutits pga olika slag av NTD som rapporterats till missbildningsregistret för perioden 1999–2005.

I genomsnitt rapporterades 87,5 graviditeter per år där fostret hade NTD. För denna period kan man inte säkert skönja någon trend över tiden. Av graviditeterna avbröts i genomsnitt 65 per år och i genomsnitt 22,1 barn föddes med NTD. Av dessa hade 17 ryggmärgsbråck, närmare tre per år hade hjärnbråck och drygt två saknade hjärna.

Tabell 2.1 Födda barn och avbrutna graviditeter med NTD rapporterade till missbildningsregistret under perioden 1999–2005.

År	Avsaknad av hjärna (födda/avbrutna)	Hjärnbråck (födda/avbrutna)	Ryggmärgsbråck (födda/avbrutna)	Totalt (födda/avbrutna)
1999	2/28	6/4	17/24	25/56
2000	1/24	3/6	16/33	20/63
2001	4/35	1/7	13/28	18/70
2002	2/43	2/8	24/25	28/76
2003	1/34	5/5	22/17	28/56
2004	2/32	1/13	16/17	19/62
2005	3/34	2/7	12/34	17/75
Genomsnitt per år 1999–2005	2,1/32,9	2,9/7,1	17,1/25,4	22,1/65,4

Den mest sannolika förklaringen till det över tiden minskande antalet NTD är inte att näringstillståndet förbättrats utan den successivt ökade utbredningen av och kvaliteten i de ultraljudsundersökningar som görs under graviditet. De svårast skadade fostren upptäcks under graviditeten som av denna anledning avbryts. En del med lindrigare skador föds. Detta avspeglar sig i en kraftigt minskad dödlighet under senare år (Figur 2.1).

Det är svårt att jämföra förekomsten av NTD mellan olika länder. Kvaliteten på missbildningsregistren varierar såväl geografiskt som över tid. Inte sällan saknas registrering av graviditeter som avbrutits pga fostermissbildning eller så är den mycket bristfällig. I de flesta länder är dock registrering av missbildningar hos födda barn tämligen fullständig. Gemensamt för de flesta länder som kan redovisa denna typ av uppgifter är att man registrerar ett sjunkande antal barn som föds med NTD.

Det har rått en tämligen stor enighet om betydelsen av vissa miljöfaktorer som förklaring till geografiska variationer i förekomst av NTD [3]. Kostens sammansättning har därvid särskilt framhållits. Som framgår av översikten över kunskapsläget beträffande sambandet mellan folatintag och NTD (Kapitel 3) observerades en ökad risk för att barn föddes med NTD i socioekonomiskt missgynnade grupper som också karakteriserades av brister i kostens sammansättning. I Sverige kan man för åren 1992–2001 inte finna något stöd för att kvinnor med kortare utbildning löper högre risk än kvinnor med längre utbildning att föda barn med NTD [22].

Från bl a Kanada har ett statistiskt samband mellan övervikt hos kvinnan och NTD rapporterats [23–26]. Enligt en av dessa undersökningar var den relativa risken för NTD 2,6 gånger högre för den fjärdedel av kvinnorna som hade högst BMI (Body Mass Index – ett mått på förhållandet mellan vikt och längd) jämfört med den fjärdedel som hade lägst BMI [23].

3. Folatintag, neuralrörsdefekt (NTD) och åtgärder för att minska risken – bakgrund

Under 1960-talet började man i Storbritannien misstänka att det fanns ett samband mellan förlösningsutfall och vitaminstatus. År 1976 rapporterades att folatnivån i röda blodkroppar och i serum var avsevärt lägre hos ett antal mödrar som fött barn med NTD jämfört med mödrar som fött friska barn [27]. Liknande resultat rapporterades senare från andra undersökningar [28–30]. En metaanalys av dessa studier har senare bekräftat att det finns ett samband mellan låg folatnivå i blod och risk för NTD [31].

Resultaten väckte frågan om risken för NTD kunde minskas om man förbättrade moderns folatstatus före graviditet. Den första interventionsstudien avsåg kostrådgivning och riktade sig till mödrar som tidigare fött barn med NTD [32]. Resultaten var emellertid inte entydiga. Flera studier följde där man erbjöd kvinnor, som tidigare fött barn med NTD, tabletter som innehöll enbart folsyra eller folsyra i kombination med andra vitaminer [33–35].

På grundval av de tidiga studierna från olika delar av Storbritannien företogs flera randomiserade prövningar med kosttillskott av folsyra [36–39]. Resultaten gav stöd för att risken för NTD kunde minskas om intaget av folsyra ökade. Risken att föda ett barn med NTD befanns bero på koncentrationen av folat i röda blodkroppar under graviditetens tidiga stadier. Ju lägre koncentration desto större risk och – omvänt – ju högre koncentration av folat i röda blodkroppar desto lägre risk att föda ett barn med NTD. Man fann att koncentrationer under 150 mikrogram/liter medför en relativt stor risk medan koncentrationer över 400 mikrogram/liter innebär att risken är relativt liten [40]. Detta ledde till att man i en rad länder rekommenderade att alla kvinnor i barnafödande åldrar dagligen skulle inta kosttillskott i form av vitamintabletter som innehöll 400 mikrogram folsyra.

Relativt snart fann man att rekommendationerna och den åtföljande informationen inte gav önskade resultat.

I en brittisk utredning presenteras också resultat av ett försök att beräkna effekterna av olika grader av berikning på risken för att barn skulle födas med NTD [41]. Man påpekar att resultaten inte ska uppfattas som annat än breda indikatorer på möjliga effekter. Man bedömde att sambandet mellan folat i röda blodkroppar och NTD är klarare fastlagt än sambandet mellan intag av folat och folat i röda blodkroppar. Det senare beror på svårigheterna att mäta kostintag. Underlaget för beräkningarna utgjordes av en tidigare modellering av effekter av kosttillskott [40]. Man beräknade att risken skulle kunna minska med 25 procent vid en berikning med 140 mikrogram folsyra per 100 gram mjöl. Potentiellt störst effekt av berikning fann man vid en ökning av det dagliga intaget med 200 mikrogram folsyra (35 procent minskad risk). Möjligheterna att öka intaget till denna nivå begränsas emellertid av de risker detta kan innebära för tredje man.

Aktuell praxis beträffande berikning med folsyra i andra länder än Sverige framgår av Tabell 3.1.

Tabell 3.1 Beslut om berikning och berikningens omfattning i olika länder.

Land	Berikning	Berikningens omfattning
Australien	Frivilligt. Obligatorium övervägs	
Belgien	Frivilligt	
Bolivia, Colombia, Paraguay, Ecuador	Obligatoriskt	Vetemjöl, 60–300 mikrogram/100 g
Brasilien	Lagförslag	Vetemjöl och majsmjöl
Chile	Obligatoriskt sedan år 2000	Vetemjöl, 220 mikrogram/100 g

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1 fortsättning

Land	Berikning	Berikningens omfattning
Costa Rica	Obligatoriskt sedan år 1998	Vetemjöl och majs mjöl, 180 respektive 130 mikrogram/100 g
Frankrike	Frivilligt	Frukostflingor och produkter som riktar sig till barn och kvinnor, nivåer ej tillgängliga
Grekland	Frivilligt	Okänt
Irland	Utreds för närvarande	
Island	Frivilligt	Frukostflingor och andra frukostprodukter, 30–700 mikrogram/100 g; Ris, mjöl och ris, 30–100 mikrogram/100 g
Israel	Lagförslag om frivillig berikning	
Kanada	Obligatoriskt sedan år 1998	Vitt mjöl och majs mjöl, 150 mikrogram/100 g; pasta, 200–270 mikrogram/100 g
Nya Zeeland	Frivilligt	Frukostflingor, vissa brödsorter, nivåer okända
Storbritannien	Frivilligt	Frukostflingor, 8–643, 30–70 mikrogram/100 g
Tjeckien	Obligatoriskt	Okänt vilka produkter, 200 mikrogram/100 g
Tyskland	Frivilligt	Frukostflingor, uppgift om nivå ej tillgänglig
Ungern	Frivilligt	Bröd, 60 mikrogram/100 g
USA	Obligatoriskt sedan år 1998	140 mikrogram/100 g mjöl

Källa: Scientific Advisory Committee on Nutrition [42].

I USA är berikning av spannmål, efter att ha varit frivillig sedan 1996, obligatorisk fr o m januari 1998 [43]. Den obligatoriska berikningen uppgår till 140 mikrogram per 100 gram mjöl. Denna berikningsnivå valdes som en kompromiss mellan beräknad effekt på risken för NTD och säkerhet för allmänheten i övrigt. De uppskattningar av effekten av berikning som gjordes av det amerikanska läkemedelsverket (FDA) var att intaget, beroende på ålder och konsumtionsvanor, skulle öka med mellan 80 och 100 mikrogram/dag bland kvinnor som inte använde supplement och med 70–110 mikrogram/dag bland lågkonsumenter utanför målgruppen. Bland vuxna som använde kosttillsägg beräknades ökningen genom berikning med 140 mikrogram/dag ge ett totalt intag av folat med 800–880 mikrogram/dag [44]. Förhoppningen var att genom ökat intag av folsyra minska förekomsten av NTD hos foster med 50 procent [45]. Den tidigare rekommendationen till kvinnor i barnafödande åldrar att genom val av folatrik kost eller kosttillskott inta 400 mikrogram/dag bibehölls.

I Kanada berikas vitt mjöl och majs mjöl med 150 mikrogram folsyra per 100 gram mjöl och pasta med 200–270 mikrogram per 100 gram fr o m januari 1998. Man bedömde att man genom denna omfattning av berikning med folsyra skulle kunna minska förekomsten av NTD med 22 procent [46]. Även i Kanada behöll man rekommendationen att kvinnor i barnafödande åldrar borde inta 400 mikrogram folsyra per dag. I Chile berikas vetemjöl med 220 mikrogram folsyra per 100 gram vetemjöl fr o m januari 2000.

Ökad förekomst av tvillingar har framförts som en möjlig allvarlig biverkan till folsyra i tidig graviditet och till folsyraberikning av livsmedel. Jämfört med enkelbörder har tvillingar lägre födelsevikt pga kortare graviditetslängd och långsammare fostertillväxt. Dödligheten under graviditeten är också högre vid tvillinggraviditet, och detta gäller såväl risken för missfall (tidig graviditet) som risken för intrauterin fosterdöd (sen graviditet). Genom en kortare graviditetslängd och sämre fostertillväxt

löper tvillingar, jämfört med enkelbörder, högre risk för förlossnings-skador och risk för bestående allvarliga skador. Förekomsten av tvilling-graviditeter varierar mellan olika befolkningar och befolkningsgrupper. En i sammanhanget mycket viktig faktor är förekomsten av olika former av assisterad befruktning. Praxis vid dessa åtgärder varierar men om mer än ett ägg befruktas ökar det sannolikheten för att mer än ett barn föds. Tvåäggstvillingar kommer då att överväga i förhållande till enäggstvillingar. I Sverige och liknande länder är assisterad befruktning vanligt.

Huvudfrågorna i denna översikt är vilka effekter besluten om berikning i andra länder haft på förekomsten av NTD och tvillingfödslar. Stöd för slutsatser om berikningens effekter fås indirekt genom dess påverkan på koncentrationerna av folat i serum och i röda blodkroppar hos kvinnor i barnafödande åldrar.

Möjliga effekter av folsyra vid andra frågeställningar av betydelse för folkhälsan (särskilt effekter på hjärt-kärlsjukdom och cancer) belyses inte, eftersom detta inte ingått i uppdraget.

4. Systematisk granskning av litteratur om folatnivåer i blod, NTD och tvillingfödslar före och efter obligatorisk berikning av mjöl med folsyra

Projektets huvuduppgift var att granska det vetenskapliga underlaget avseende nytta och risk av att berika mjöl med folsyra. Med nytta avsågs om förekomsten av NTD blir lägre med berikning än utan berikning. Med risk avses om ett högre intag av folsyra ökar sannolikheten för tvillinggraviditet.

Eftersom obligatorisk berikning av allt mjöl är en generell åtgärd riktad till hela befolkningar är kontrollerade undersökningar av effekterna svåra att genomföra. Man är hänvisad till jämförelser av förhållandena före och efter att besluten genomförts. Entydig tolkning av eventuella förändringar begränsas av att det är svårt att utesluta att de haft andra orsaker än berikningen med folsyra. En viktig förutsättning för att observerade förändringar i förekomst av NTD kan ha orsakats av berikningen med folsyra är att koncentrationerna av folat i blod hos kvinnor i barnafödande åldrar är högre efter, jämfört med före berikning.

I detta kapitel redovisas resultaten från systematisk sökning och granskning av undersökningar av skillnader i folatnivåer i serum och röda blodkroppar och förekomst av neuralrörsdefekter (NTD) före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra. Vidare söktes och granskades undersökningar om risk för tvillinggraviditet vid kosttillskott med folsyra eller berikning av mjöl med folsyra, dvs frågeställningen har vidgats till att innefatta även kosttillskott i form av tabletter med folsyra. Ökad risk för tvillinggraviditet verkar inte ha stått i fokus vid besluten om obligatorisk berikning med folsyra i t ex USA.

Frågeställningar

1. Vilket stöd finns för att berikning av mjöl med folsyra minskar andelen kvinnor i barnafödande åldrar som har låga koncentrationer av folat i serum och i röda blodkroppar?
2. Vilket stöd finns för att berikning av mjöl med folsyra minskar risken för NTD?
3. Vilket stöd finns för att tillskott av folsyra ökar risken för tvillingfödsel?

4.1 Metod

Litteratursökning

Endast PubMed har använts för systematisk litteratursökning men ytterligare arbeten (offentliga utredningar, officiell statistik och i olika sammanhang anförd litteratur) har gått igenom i sökandet efter relevant litteratur. De senaste sökningarna i PubMed gjordes den 1 november 2006. De formella sökstrategierna har genomgående gjorts breda. Avgränsning av söktermer gjordes interaktivt. Innan de definitiva sökningarna gjordes konstaterades att föreslagna söktermer var tillräckliga. De formella sökningarna har kompletterats med sökning efter "Related articles" och genomgång av referenslistorna i de publikationer som bedömts som relevanta.

För den första frågeställningen, om obligatorisk berikning av mjöl påverkat koncentrationerna av folat i serum och i röda blodkroppar bland kvinnor i barnafödande åldrar söktes i PubMed med termerna: "folic acid fortification AND blood" med uteslutning av "Editorial, Letter, Practice Guideline".

För den andra frågeställningen, om berikning med folsyra påverkat risken för NTD, söktes i PubMed med termerna "food fortification AND (NTD OR neural tube defects OR neural tube defect)".

För den tredje frågeställningen, om berikning med folsyra påverkat risken för tvillingfödsel söktes i PubMed med termerna "(folic acid OR

food fortification) AND (twinning OR twins OR multiple birth offspring)” med uteslutning av ”Editorial, Letter, Practice Guideline”. Funna titlar och abstrakt genomgicks med avseende på möjlig relevans för de aktuella frågeställningarna. Genomgången gjordes av två av arbetsgruppens medlemmar. Alla abstrakt som endera av granskarna bedömde som möjligen relevanta beställdes i fulltext.

Kriterier för bedömning av publikationernas kvalitet

Vid granskningen av artiklarnas bevisvärde användes ett antal kriterier för bedömning av deras grad av vetenskaplig kvalitet. Kriterier har utvecklats successivt under projektets gång. Följande kriterier användes för den slutliga granskningen:

A. Folat i röda blodkroppar

1. Avsåg publikationen en definierad, representativ, population av kvinnor i barnafödande åldrar där urvalssannolikheten var känd?
2. Hade folat i röda blodkroppar mätts före och efter införande av obligatorisk berikning med en standardiserad metod?
3. Hade kosttillskott med folsyra i tablettform beaktats?
4. Redovisades förändring i andel av den studerade populationen under en undre rekommenderad koncentration?

B. Förekomst av NTD hos foster eller barn

1. Analyserades samband mellan intag av obligatoriskt berikade livsmedel, koncentration av folat i blod och förekomst av NTD på individnivå?
2. Redovisades validering av använda databaser med avseende på fullständigheten i rapporteringen av förekomst av barn med NTD och av graviditeter som avbrutits pga NTD?
3. Grundades analysen på en säker tidpunkt för när det skett en uttalad ökning i volymen berikat jämfört med icke berikat mjöl?
4. Var avgränsning i tiden av jämförda tidsperioder väl motiverad och rimlig?

5. Hade man använt en tidsserie med många observationer och därvid kunnat statistiskt bekräfta, för en definierad tidpunkt, en förändring i nivån av förekomsten av NTD eller en förändring i kurvans lutning före jämfört med efter införande av obligatorisk berikning?
6. Var förekomsten av NTD före berikning jämförbar med den i Sverige nu aktuella (cirka 10 per 10 000 graviditeter)?

C. Förekomst av tvillinggraviditet eller födda tvillingpar

1. Avsåg analysen samband mellan intag av folsyra i form av kosttillskott eller genom berikning med folsyra och förekomst av tvillinggraviditet eller födda tvillingpar?
2. Har man på ett övertygande sätt kunnat utesluta att sambandet inte berodde på ovidkommande faktorer som t ex assisterad befruktning?
3. Hade man tillförlitlig information om intaget av folsyra i samband med konceptionen?

Bedömningarna enligt ovanstående kriterier sammanfattades genom att var och en av publikationerna tilldelades ett bevisvärde. SBU använder för detta ändamål en skala med tre kategorier (högt bevisvärde, medelhögt bevisvärde och lågt (begränsat) bevisvärde) [47]:

- Högt bevisvärde förutsätter att studien var tillräckligt stor (rimligt hög precision i skattningarna), att lämplig studieuppläggning använts och att den var väl genomförd och analyserad. När det gäller utvärdering av en behandlingsform kan det vara en stor randomiserad kontrollerad undersökning (RCT).
- Medelhögt bevisvärde förutsätter att det rör sig om stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande.
- Lågt (begränsat) bevisvärde tilldelas studier med t ex selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått, respektive inte fått, en viss behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter. Sådana studier ska inte ligga som enda grund för slutsatser.

När publikationerna lästs i fulltext och granskarna bedömt deras bevisvärde med stöd i ovan specificerade kriterier jämförde de sina bedömningar. De arbeten som avsåg förändringar i blodstatus och sambandet mellan berikning med folsyra och förekomst av NTD granskades av två projektgruppsmedlemmar. De undersökningar som avsåg samband mellan folsyra och tvillinggraviditet granskades av tre projektgruppsmedlemmar. Bedömarna var eniga om vilka arbeten som borde beaktas, vilket bevisvärde de hade och vilka artiklar som pga bristande relevans eller metodologiska brister borde uteslutas. Se Bilaga 2–6 för information om inkluderade och exkluderade artiklar.

Bevisvärdena för enskilda studier vägs samman till en evidensstyrka. Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen. En slutsats med Evidensstyrka 1 (starkt vetenskapligt underlag) ska stödjas av minst två studier med högt bevisvärde. Evidensstyrka 2 (måttligt starkt vetenskapligt underlag) kräver stöd från minst en studie med högt bevisvärde alternativt att det finns många undersökningar med lägre bevisvärde som samtliga ger stöd för en effekt och effekten är medicinskt plausibel. I det här aktuella fallet saknas, av naturliga skäl, stora randomiserade studier som uppfyller kriterier för högt bevisvärde. Det är därför inte möjligt att utesluta att skillnader i förekomst av NTD har andra förklaringar än skillnader i intag av folsyra. Ett indirekt stöd för att högre intag av folsyra minskar förekomsten av NTD fås om andelen kvinnor i barnafödande åldrar med låga koncentrationer av folat i blod är lägre vid högre intag av folsyra och förekomsten av NTD samtidigt är lägre. Vi har bedömt att det i denna situation föreligger ett måttligt starkt vetenskapligt underlag (Evidensstyrka 2) för att berikning av mjöl med folsyra minskar risken för NTD.

4.2 Folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning

En viktig förutsättning för att en minskad förekomst av NTD ska kunna bero på berikning av mjöl med folsyra är att koncentrationerna av folat i röda blodkroppar hos kvinnor i barnafödande åldrar är högre efter,

jämfört med före berikning. I synnerhet bör andelen kvinnor med låga koncentrationer ha minskat.

Sökningen i PubMed och genomgång av referenslistor och översikter resulterade i sammanlagt 15 publikationer som uppfyllde inklusionskriterierna (i Bilaga 2 lämnas uppgifter om samtliga undersökningar).

Här begränsas redovisningen till de fyra undersökningar som bygger på urval som är representativa för en känd och definierad population och som mätt folatnivå i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av berikning. Tyngdpunkten i redovisningen har vidare lagts på att redovisa effekter av berikning hos kvinnor i barnafödande åldrar.

Tre av arbetena redovisade folatstatus före och efter införande av berikning i USA enligt nationellt representativa urval. Samtliga byggde på bearbetningar av data från den löpande amerikanska hälsoundersökningen "National Health and Nutrition Survey-NHANES" [48–50]. En publikation avsåg mätning av folat i blod före och efter införande av berikning inom en provins i Kanada. Den byggde på representativa urval ur en stads- och en landsbygdsbefolkning i Newfoundland [51].

I Tabell 4.1 redovisas en sammanställning av resultat för kvinnor i barnafödande åldrar enligt dessa fyra undersökningar. Som framgår av tabellen är nivåerna, utan undantag, uttalat högre under perioden efter berikning. Bearbetningarna av data från NHANES ger relativt samstämmiga resultat. De, genomgående, något högre nivåer av folat i blod som lämnas i rapporten från Centers for Disease Control (CDC) kan bero på att man möjligen inte exkluderat kvinnor som använt kosttillskott (detta framgår inte av rapporten) eller att åldersgruppen avgränsats annorlunda [48]. Enligt den andra amerikanska undersökningen, som redovisar resultat i termer av percentiler, steg gränsvärdet vid 10:e percentilen från 4,5 till 13,1 nmol/liter för folat i serum och från 193 till 341 nmol/liter i röda blodkroppar, dvs med 191 procent respektive 77 procent [49]. Trots denna förbättring uppnådde endast 10 procent av kvinnorna folatnivåer i röda blodkroppar som översteg rekommenderade 906 nmol/liter, en nivå som ansetts innebära låg risk för NTD [52]. Enligt den

tredje undersökningen med data från NHANES minskade andelen med lågt folat i serum ($<6,8$ nmol/liter) från 20 till 0,8 procent och andelen med lågt folat i röda blodkroppar (<317 nmol/liter) från 31 till 3 procent [50]. Resultaten från den kanadensiska undersökningen motsäger inte de amerikanska rapporterna [51].

Tabell 4.1 Folatstatus (nmol/L) i blod före och efter berikning bland kvinnor i barnafödande åldrar enligt undersökningar som är representativa för definierade populationer.

Författare År, referens Land	Population/urval/period
CDC, 2002 [48] USA	Nationellt representativt urval (data från NHANES) av cirka 1 700 kvinnor i åldrarna 15–44 år 1999–2000 och jämförelse med cirka 5 500 kvinnor i åldrarna 15–44 år under perioden 1988–1994. Oklart om kvinnor som tog kosttillskott exkluderats
Dietrich, 2005 [49] USA	Nationellt representativa urval (data från NHANES) av kvinnor i åldrarna 20–39 år som inte använt supplement de senaste 30 dagarna men för vilka kostintag var känt. För perioden 1999–2000 ingick 356 kvinnor och för perioden 1988–1994 ingick 2 260 kvinnor
Pfeiffer, 2005 [50] USA	Nationellt representativa urval (data från NHANES) av ej gravida. Användning av kosttillskott beaktades inte. För perioden 1999–2000 ingick cirka 1 900 kvinnor i åldrarna 12–49 år
Liu, 2004 [51] Newfound- land (St Johns), Kanada	Sluppmässiga urval från en stads- och en landsbygdspopulation av kvinnor 19–44 år som inte tog vitaminsupplement och inte var gravida. Data avseende perioden före berikning insamlades november 1997 till mars 1998 (n=233); data avseende perioden med berikning insamlades november 2000 till mars 2001 (n=204)

* Högt bevisvärde förutsatte att undersökningarna byggde på representativa urval, standardiserad mätmetod använts, att man exkluderat kvinnor som använt kosttillskott och att man redo-

Typ av mått, åldersgrupp	Folat i serum och röda blodkroppar		Bevis- värde*
	Före berikning	Efter berikning	
Kvinnor, 15–44 år			Medelhögt
Folat i serum			
<i>Percentil</i>			
10:e	5,2	14,5	
50:e	10,9	29,5	
90:e	26,5	59,1	
Folat i röda blodkroppar			
<i>Percentil</i>			
10:e	208,9	376,5	
50:e	362,2	597,2	
90:e	671,9	980,1	
Kvinnor, 20–39 år			Medelhögt
Folat i serum			
<i>Percentil</i>			
10:e	4,5	13,1	
50:e	8,8	22,3	
90:e	17,7	41,1	
Folat i röda blodkroppar			
<i>Percentil</i>			
10:e	193	341	
50:e	311	505	
90:e	528	813	
Kvinnor, 12–49 år			Medelhögt
Låg folat i serum (<6,8 nmol/L) (%)	20	0,8	
Låg folat i röda blodkroppar (<317 nmol/L) (%)	31	3	
Kvinnor, 19–44 år			Medelhögt
Folat i serum (geometriskt medelvärde)	13,5	18,1	
Folat i röda blodkroppar (geometriskt medelvärde)	625	818	

visade resultat för perioder med endast kosttillsäg, kosttillsäg och frivillig berikning respektive vid obligatorisk berikning. Medelhögt bevisvärde gavs när det senare kriteriet inte var uppfyllt.

Från USA har också redovisats resultat från tre selekterade populationer där man jämfört folatstatus i blod före och efter berikning [53–55], och från en tidsserie omfattande åren 1994 till 1998 [56]. Resultat före och efter berikning har redovisats i två rapporter från selekterade populationer i Chile [57,58] och i en rapport avseende representativa urval från Costa Rica [59]. Från Ontario i Kanada har folat i serum och blod redovisats i fyra publikationer avseende selekterade populationer före och efter införande av berikning [60–63] (se Bilaga 2 för mer detaljerad information).

Gemensamt för samtliga undersökningar, oavsett om de redovisar resultat från representativa urval eller ej, är att nivåerna av folat i serum och röda blodkroppar var avsevärt högre efter införande av berikning jämfört med vad de var före berikning.

Berikning av mjöl med folsyra ökar således folatnivåerna hos kvinnor i barnafödande åldrar. Motsvarande ökningar ses i övriga befolkningssegment. Berikning utgör ingen garanti för att alla kvinnor uppnår skyddande nivåer och vissa grupper av kvinnor har, trots berikning, alltför låga nivåer. Enligt NHANES 1999–2000 hade, trots berikning, 26 procent av vita, 32 procent av dem med mexikanskt ursprung och 50 procent av svarta kvinnor i barnafödande åldrar folatkoncentrationer i röda blodkroppar understigande 499 nmol/liter [50]. Trots generell berikning kan man alltså inte helt eliminera olika selektionsfaktorer.

Det är tveklöst så att berikning av mjöl med folsyra påtagligt höjer koncentrationerna av folat i serum och röda blodkroppar hos kvinnor i barnafödande åldrar och att det sker en uttalad minskning av andelen kvinnor med låga koncentrationer (Evidensstyrka 2). Ökningen kan inte hänföras till effekter av ett ökat intag av folsyra i tablettform.

I samtliga, nationellt representativa, rapporter framhålls att ökningarna inte är så stora att man kan upphöra med att rekommendera kvinnor i barnafödande åldrar att använda vitamintillskott. Samma rekommendation lämnas i de båda brittiska rapporterna [41,42].

4.3 Förekomst av NTD före och efter införandet av obligatorisk berikning

Sökningen i PubMed gav som resultat 17 publikationer om effekter på NTD av berikning av mjöl med folsyra. Sexton av rapporterna redovisade jämförelser av förekomsten av NTD före och efter införande av obligatorisk berikning. Av dessa redovisade fyra nationellt representativa resultat från USA [64–67] och en belyste skillnader mellan olika befolkningsgrupper i USA [68]. Fyra publikationer redovisade resultat från amerikanska delstater [69–72]. En rapport redovisade nationella resultat från Kanada [73] medan fem redovisade resultat från provinser i Kanada [46,51,74–76]. Vidare fanns det en rapport från Chile [77] och en rapport från Costa Rica [59] som båda redovisade förekomsten av födda barn före och efter införande av berikning av mjöl med folsyra.

Slutligen fanns det en rapport som bygger på jämförelse av förändring i förekomst av NTD i en stat som infört obligatorisk berikning (Chile) med fyra stater där så inte varit fallet (Argentina, Brasilien, Uruguay och Venezuela) [78]. Uppgifter hämtades från 49 sjukhus. Jämförelsen avsåg inte enbart NTD. Även förekomsten av Downs syndrom och gomspalt jämfördes. Endast för en av de tre medfödda missbildningarna, förekomsten av NTD i Chile, fann man en säkerställd minskning ($p < 0,001$).

Resultaten från övriga 16 rapporter sammanfattas i Tabell 4.2. För ytterligare information om dessa rapporter hänvisas till Bilaga 4.

Tabell 4.2 Jämförelse av förekomst av NTD före och efter berikning med folsyra.

Område Författare, år, referens	Källa	NTD-påverkad graviditet ¹ (per 10 000 födda)			Jämförda perioder	
		Efter berikning	Före berikning	Relativ minskning (%)	Efter	Före
USA, nationellt representativa resultat²						
Mersereau, 2004 [64]	FM	7,6	10,6	27	1999–2000	1995–1996
Williams, 2002 [65]	FK	7,4	10,9	32	okt 1998– 1999	1995–1996
Mathews, 2002 [66]	FM	2,9	3,8	23	2001	1996
Honein, 2001 [67]	FM	3,1	3,8	19	okt 1995– 1996	okt 1998– 1999
USA, resultat från delstater²						
<i>North Carolina</i>						
Meyer, 2002 [72]	MR	4,2	6,2	32	1998–1999	1995–1996
<i>Hawaii</i>						
Forrester, 2005 [69]	MR	6,9	10,8	36	1999–2002	1993–1996
Forrester, 2005 [69]	MR	6,9	8,8	21	1999–2002	1986–1996
<i>Utah</i>						
Feldkamp, 2002 [71]	MR	7,1	8,4	30	1998–2000	1993–1997
<i>Arkansas</i>						
Simmons, 2004 [70]	MR	8,2	10,9	25	1999–2000	1993–1995

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2 fortsättning

Område Författare, år, referens	Källa	NTD-påverkad graviditet ¹ (per 10 000 födda)			Jämförda perioder	
		Efter berikning	Före berikning	Relativ minskning (%)	Efter	Före
Chile³						
Lopez-Camelo, 2005 [77]	MR	7,9	17,5	55	2001–2002	1990–2000
Chen, 2004 [59]	MR	6,3	9,7	35	1999–2000	1996–1998
Kanada, nationellt representativa resultat^{2,4}						
Health Canada, 2003 [73]	FM	5,4	7,6	29	2000	1996
Kanada, resultat från delstater						
<i>Newfoundland</i>						
Liu, 2004 [51]	FK	9,6	43,6	78	1998–2001	1991–1997
<i>Quebec</i>						
De Wals, 2003 [74]	S	12,8	18,9	32	1998–2000	1992–1997
<i>Ontario</i>						
Gucciardi, 2002 [75]	S	8,6	16,2	47	1999	1995
Ray, 2002 [76]	S	5,8	11,3	49	1998–maj 2000	1994–1997
<i>Nova Scotia</i>						
Persad, 2002 [46]	S	11,7	25,8	54	1998–2000	1991–1997

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2 fortsättning

Område Författare, år, referens	Källa NTD-påverkad graviditet ¹ (per 10 000 födda)			Jämförda perioder	
	Efter berikning	Före berikning	Relativ minskning (%)	Efter	Före
Sverige	-	10	-	-	

FK = Uppgifter hämtats från flera källor; FM = Medicinskt födelsemeddelande;
MR = Missbildningsregister; S = Diagnosregister inom sjukvården

¹ Uppgifterna är inte utan vidare inbördes jämförbara eftersom de bygger på resultat från källor som bl a skiljer sig åt i hur fullständigt NTD har identifierats och registrerats, skillnader i använda definitioner och vilka årtal eller tidsperioder som använts för jämförelser.

² I USA infördes obligatorisk berikning den 1 januari 1998 och i Kanada påbörjades obligatorisk berikning i november 1998. I Costa Rica påbörjades berikning av vetemjöl och majsmjöl 1998.

³ I Chile infördes obligatorisk berikning fr o m år 2000.

⁴ Public Health Agency of Canada (opublicerat, refererat i Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN)). Food Standards Agency and Department of Health. Draft Report on Folate and Disease Prevention, 2005 [42].

Den senaste, nationellt representativa, amerikanska uppföljningen av effekterna på förekomsten av NTD efter införande av berikning tyder på att dessa minskat från 10,6 till 7,6 per 10 000 födda, dvs med 27 procent [79]. Den relativa storleken på minskningen överensstämmer tämligen väl med tidigare rapporterade nationella resultat [65–67] och med resultat från amerikanska delstater från vilka nedgångar varierande från 22 procent [69] till 32 procent [72] rapporterats. Samtidigt är det betydande skillnader i den sammanlagda förekomsten av NTD. Skillnaderna beror sannolikt på skillnader i hur fullständigt NTD rapporterats till födelse- och missbildningsregister.

I en senare företagen uppdatering av den amerikanska situationen finner man skillnader i minskningens storlek mellan olika befolkningssegment [68]. Man finner att NTD, i den del av befolkningen som har spansk etnicitet minskat med 36 procent, i den övriga vita befolkningen

med 34 procent och i den svarta befolkningen med 19 procent. Det bör tilläggas att förekomsten av NTD i den svarta befolkningen redan före införandet av berikning var lägre än den var i den spanskättade befolkningen efter berikningens införande. Bland de tänkbara förklaringar som framförs anges möjliga genetiska skillnader och bristande representativitet i det program som samlade in uppgifterna (förekomsten av NTD i den svarta befolkningen låg redan före berikning på en så låg nivå att folsyre tillskott möjligen inte ger någon ytterligare effekt).

De nationellt representativa uppgifterna från Kanada bygger på årsrapporter från Canadian Congenital Anomalies Surveillance System. För år 1991 redovisas en förekomst av NTD av 10,0 fall jämfört med 5,8 per 10 000 födda år 1999 [73]. Från 1991 till 1995 sker en minskning från 10,0 till 9,2 fall per 10 000 födda. År 1996 har antalet fall minskat till 7,6. Mellan år 1997 och 1998 inträffade ytterligare en minskning, från 7,6 till 5,8 fall av NTD per 10 000 födda. Man finner betydande regionala variationer i förekomst av NTD såväl före som efter berikning. Kostintag av folat och kosttillskott med vitamintabletter kan ha bidragit till den observerade regionala variationen (under perioden 1997–1999 varierade förekomsten av NTD mellan de kanadensiska provinserna från 0,0 till 9,7 per 10 000 födda). Det mest uppseendeväckande resultatet kommer från Newfoundland [51]. Under åren 1991–1997 rapporterades i genomsnitt 43,6 fall jämfört med 9,6 fall av NTD per 10 000 födda under 1998–2001 ($p < 0,0001$), dvs en minskning med 78 procent. Enligt opublicerade beräkningar gjorda vid Public Health Agency i Kanada minskade förekomsten av NTD från 7,6 till 5,4 per 10 000 födda från år 1996 till år 2000, vilket motsvarar 29 procent [80].

Följande kommentarer kan göras mot bakgrund av uppställda kriterier på vetenskaplig kvalitet (se Avsnitt 4.1):

Kriterium 1. Samband mellan intag av folat/folsyra, koncentrationer av folat i blod och förekomst av NTD på individnivå redovisas inte i någon av rapporterna. Detta innebär att det saknas möjlighet att analysera samband mellan storleken på intaget av folat/folsyra och risken för NTD.

Kriterium 2. Uppgifter om NTD har oftast hämtats från medicinska födelsemeddelanden och nationella eller regionala register över medfödda missbildningar. För att få uppgifter om graviditeter som avbrutits pga fynd av NTD från prenatal diagnostik, t ex ultraljud och foster-vattenprov, har man i somliga fall kompletterat registeruppgifterna med information från medicinska journaler eller använt register över resultat från prenatal diagnostik.

Födelsemeddelanden har begränsningar genom att de endast omfattar levande födda och dödfödda barn (med dödfött barn avses barn som avlidit före eller under förlossningen och efter utgången av 28:e havandeskapsveckan). Uppgifter om medfödda missbildningar rapporteras inte alltid, vare sig på födelsemeddelandet eller till de särskilda missbildningsregister som finns i berörda länder. I en utvärdering av kvaliteten i det svenska missbildningsregistret år 2004 fann man t ex att rapporteringsbenägenheten vid avbrutna graviditeter var låg. Av foster med ryggmärgsbråck rapporterades cirka en tredjedel [81]. Många register exkluderar vidare missbildningar hos foster yngre än 20 veckor eller som väger mindre än 500 gram.

Inte någon av rapporterna lämnar detaljerade uppgifter om att man undersökt graden av underrapportering eller lämnat underlag som gör det möjligt att bedöma om underrapporteringen varit stabil över de jämförda tidsperioderna. Om man antar att underrapporteringen av NTD varit konstant påverkar detta inte jämförelser av storleken på den relativa skillnaden i förekomst av NTD före och efter berikning. Det omvända är dock mer sannolikt, dvs att kvaliteten förbättrats. I så fall innebär det snarast att den relativa effekten av berikning kan ha underskattats.

Kriterium 3. Genomgående saknas en definierad tidpunkt efter vilken "allt" mjöl var berikat. Såväl i USA som Kanada var berikning av mjöl under en övergångsperiod frivillig. Analyserna kompliceras ytterligare av att man från början av 1990-talet rekommenderat kvinnor i barnafödande åldrar att inta kosttillskott med folsyra i tablettform. Visserligen var motivet att införa berikning att rekommendationerna om kosttillskott inte bedömts som framgångsrika. Ändå reserverar man sig i flera av rapporterna för att de minskningar i förekomsten av NTD som man funnit inte enbart bör betraktas som effekter av berikning utan som en

sammantagen effekt av detta, av kosttillskott samt av graviditeter som avbrutits pga fosterdiagnostik.

I några fall har man valt att jämföra förekomst av NTD under tre perioder: en period före berikning, en period med frivillig berikning och en period med obligatorisk berikning. En av de amerikanska, nationella, rapporterna fann att förekomsten av spina bifida var 19 procent lägre vid frivillig berikning jämfört med perioden före berikning och 25 procent lägre under perioden med obligatorisk berikning jämfört med perioden med frivillig berikning [65]. Beträffande anencefali var mönstret annorlunda. Där fann man att i stort sett hela minskningen hänförde sig till jämförelsen mellan perioden före berikning och perioden med frivillig berikning.

I en annan rapport, från Arkansas, använder man en liknande uppdelning i tre perioder [70]. Vid jämförelse av perioden före berikning med mellanperioden fann man här en liten (4 procent), icke säkerställd, minskning i spina bifida medan förändringen från mellanperioden till efterperioden var 43 procent och klart statistiskt säkerställd (95% KI 0,38–0,86). Beträffande anencefali fann man en icke säkerställd ökning (9 procent) mellan perioden före berikning och perioden med frivillig berikning och en icke säkerställd minskning (12 procent) mellan perioden med frivillig berikning och perioden med obligatorisk berikning. Ytterligare ett exempel på tolkningssvårigheter ska anföras. Från provinsen Ontario finns två rapporter om förekomsten av NTD [75,76]. Beträffande tidpunkten för övergång till obligatorisk berikning i Kanada inleddes denna enligt en officiell källa i november 1998 [73]. Båda rapporterna från Ontario anger att det skedde redan 1 januari 1998. En av rapporterna från Ontario bygger på data om levande och dödfödda barn samt sjukhusdata om avbrutna graviditeter [75]. Man rapporterar att förekomsten av NTD ökade med 38 procent från 1986 till 1995 (från 11,7 till 16,2 per 10 000 graviditeter; $p < 0,001$) och sedan föll till 8,6 per 10 000 graviditeter under perioden 1995 till 1999 (47 procent). Man tolkar förändringarna så att ökningen mellan 1986 och 1995 sannolikt beror på ökad prenatal diagnostik. År 1986 var kvoten födda/avbrutna 3:1 och 1999 var den 1:1. Nedgången efter 1995 anses bero på ökat intag av folsyra. Den andra rapporten från Ontario bygger på rapportering till en databas av positiva fynd från ”antenatal maternal serum screen-

ing”, amniocentes, ultraljudsundersökning och genetisk rådgivning som erbjuds alla kvinnor under graviditetsvecka 15–20. Den borde således endast avse NTD hos foster. Trots detta uppges att 65 procent av missbildningarna diagnostiserats prenatalt före berikning jämfört med 61 procent efter berikningens genomförande. Det analyserade materialet omfattar perioden januari 1994 till maj 2000. Man jämför perioden januari 1994 till december 1997 (före berikning) med perioden januari 1998 till maj 2000 (notera att om berikningen var genomförd sent under hösten 1998 eller början av 1999 så kan effekten av folsyra upptäckt via fosterdiagnostik inte kunnat börja identifieras förrän under andra kvartalet 1999. Det vill säga att uppföljningsperioden efter berikning faktiskt borde begränsats till cirka ett år). Man finner att förekomsten av NTD minskade från 11,3 till 5,8 per 10 000 graviditeter (48 procent) ($p < 0,001$). Förekomsten av spina bifida minskade med 43 procent och förekomsten av anencefali med 58 procent. De båda rapporterna från Ontario använder olika databaser för att spåra NTD, redovisar olika jämförelsepunkter, olika förekomst men i stort sett samma relativa minskning i förekomsten av NTD. Exempelen illustrerar att förändringar i förekomst av NTD inte klart följer ett mönster som kan spegla effekten av införande av obligatorisk berikning.

Om man antar att allt mjöl som såldes efter den 1 januari 1998 i USA och efter november 1998 i Kanada var berikat, och samtliga gravida kvinnor genomgått fosterdiagnostik inom 18 veckor skulle effekten av berikning kunna börja skönjas under andra kvartalet 1998 i USA och under andra kvartalet 1999 i Kanada. Ingen av rapporterna har försökt redovisa resultat med denna grad av precision. En ytterligare komplikation vid en sådan analys är att uppföljningsperioderna efter införande av berikning är påfallande korta och att förekomsten av NTD kan variera påtagligt mellan kvartal, för att inte tala om variationen mellan månader. Denna variation medför så mycket ”statistiskt brus” att det är svårt att särskilja berikningens effekt.

Kriterium 5. Av naturliga skäl saknas resultat från randomiserade prövningar. Detta medför att det är förenat med betydande svårigheter att fastställa i vilken mån berikning med folsyra minskar risken för NTD.

Resultat från tidsserieanalyser av en insatt åtgärd kan ha högt bevisvärde. Högt bevisvärde förutsätter att man med en längre tidsserie kan avläsa ett klart och tydligt trendbrott och att man kan utesluta alternativa förklaringar till trendbrottet. Den situation som är enklast att tolka är då man efter att ha observerat en konstant förekomst av det fenomen man vill påverka, vidtar en åtgärd som omedelbart får fullt genomslag och man därefter finner att nivån är oförändrat konstant, men på en högre eller lägre nivå. Denna situation föreligger inte vad beträffar intag av mjölprodukter som berikats med folsyra. Ofta finner man en fallande trend i antal födda barn med NTD över en längre tidsperiod. Förklaringen till detta är sannolikt att många graviditeter avbrutits sedan man prenatalt konstaterat NTD. En annan, i det aktuella fallet, komplicerande faktor är de aktiviteter som syftade till att kvinnor i barnafödande åldrar skulle använda kosttillskott med folsyra i tablettform. Dessa har i USA och Kanada följts av en period då berikning med folsyra var frivillig. Först i ett tredje steg blev berikningen obligatorisk. Det är således oklart när åtgärderna fick genomslag och hur stort genomslaget var. Det går således inte utan svårighet att fastställa "sista" datum för den period före vilken ingen berikning förekom eller det datum fr o m vilket obligatorisk berikning hade full effekt. När man, som i det aktuella fallet har att göra med en över tiden, av andra skäl än obligatorisk berikning, sannolikt sjunkande förekomst av NTD löper man risken att förekomsten av NTD före och efter åtgärd delvis är ett uttryck för hur stark den fallande trenden är av andra skäl än berikningen.

Jämförelser av förekomsten av NTD före och efter berikning (och ibland en mellanperiod med frivillig berikning) grundar sig på genomsnittlig förekomst före jämfört med efter berikning. Inte i något fall har man med stöd av resultat från tidsserieanalys kunnat konstatera ett säkerställt brott i kurvan eller en förändring i dess lutning. I de fall man jämfört tre perioder (före, frivillig, obligatorisk) finns det en risk att effekten över-skattas om jämförelsen görs mellan före och efter berikning. Ju längre det exkluderade tidsintervallet är, desto större blir skillnaden mellan före- och efterperiod om man har en kontinuerligt fallande tendens.

Kriterium 6. Beräkningarna av förekomst av NTD före berikning i USA, Kanada, Chile och Costa Rica varierar påtagligt (se Tabell 4.2). Det saknas därför underlag för att bedöma i vilken mån de är överförbara till nu aktuella svenska förhållanden.

Hur undersökningarnas bevisvärde sammanfattats samt resultatens överförbarhet till svenska förhållanden redovisas i Tabell 4.3. Mer detaljerad information om undersökningarna återfinns i Bilaga 4.

Tabell 4.3 Resultat av granskning av undersökningarnas bevisvärde och resultatens tillämpbarhet på svenska förhållanden.

	Analys av samband på individnivå	Validerad databas(er) beträffande förekomst av NTD	Definierad tidpunkt för uttalat ökad förekomst av berikat mjöl
USA			
Mersereau, 2004 [64]	Nej	Nej	Nej
Williams, 2002 [65]	Nej	Nej	Nej
Mathews, 2002 [66]	Nej	Nej	Nej
Honein, 2001 [67]	Nej	Nej	Nej
Meyer, 2002 [72]	Nej	Nej	Nej
Forrester, 2005 [69]	Nej	Nej	Nej
Feldkamp, 2002 [71]	Nej	Nej	Nej
Simmons, 2004 [70]	Nej	Nej	Nej
Chile			
Lopez-Camelo, 2005 [77]	Nej	Nej	Nej
Castilla, 2003 [78]	Nej	Nej	Nej
Costa Rica			
Chen, 2004 [59]	Nej	Nej	Nej

Rimliga avgränsningar av jämförda perioder	Statistisk analys	Bevisvärde	Nivån av NTD före berikning jämförbar med den i Sverige
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Tidsserie	Begränsat	Sannolikt
Saknas	Regression	Begränsat	Sannolikt
Ja	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Regression	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Regression, metaanalys	Begränsat	Nej
Ja	Regression	Begränsat	Nej
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3 fortsättning

	Analys av samband på individnivå	Validerad databas(er) beträffande förekomst av NTD	Definierad tidpunkt för uttalat ökad förekomst av berikat mjöl
Kanada			
Health Canada, 2003 [73]	Nej	Nej	Nej
Liu, 2004 [51]	Nej	Nej	Nej
De Wals, 2003 [74]	Nej	Nej	Nej
Gucciardi, 2002 [75]	Nej	Nej	Nej
Ray, 2002 [76]	Nej	Nej	Nej
Persad, 2002 [46]	Nej	Nej	Nej

Rimliga avgränsningar av jämförda perioder	Statistisk analys	Bevisvärde	Nivån av NTD före berikning jämförbar med den i Sverige
Nej	Tidsserie	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Ej sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Regression	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Regression	Begränsat	Sannolikt
Oklart	Före–efter	Begränsat	Ej sannolikt

Sammanfattning

Samtliga 17 publikationer redovisar att förekomsten av NTD var lägre efter obligatorisk berikning jämfört med före berikning. Under den aktuella tidsperioden har det, parallellt med råd om kosttillskott av folsyra, frivillig, och senare, obligatorisk berikning av mjöl, skett en kraftig ökning i utbredningen av olika metoder för fosterövervakning. Den avgörande invändningen mot slutsatsen att obligatorisk berikning medför minskad risk för NTD är att inte någon rapport övertygande visar att de avbrytanden som blivit följden av prenatalt diagnostiserad NTD också rapporterats till missbildningsregister eller något annat register som använts som underlag. Andra invändningar är att man i många länder sett en sjunkande trend i förekomsten av NTD och att det därmed är svårt att särskilja effekten av ökat intag av folsyra från en allmänt sjunkande förekomst av NTD. Rapporternas bevisvärde för att obligatorisk berikning av mjöl med folsyra leder till minskad förekomst av NTD är därför begränsat. Beroende på att fullständigheten i rapporterad förekomst av NTD före obligatorisk berikning är satt i fråga är det inte heller meningsfullt att försöka bedöma hur stor effekten av obligatorisk berikning skulle kunna bli i Sverige.

4.4 Förekomst av tvillingfödsel

Sökningen efter publikationer om intag av folsyra och tvillinggraviditet resulterade i 15 artiklar. Två av dessa undersökningar utslöts, den ena därför att den saknade kontroll av ovulationsstimulerande åtgärder [82], den andra eftersom den byggde på information om intag av folsyra via intervju som gjordes från 2,5–14 år efter nedkomsten [83].

Fyra av undersökningarna avsåg skillnader i förekomst av tvillinggraviditet under en period före, jämfört med en period efter införande av berikning av mjöl med folsyra i USA [84–87]. En var en stor prospektiv

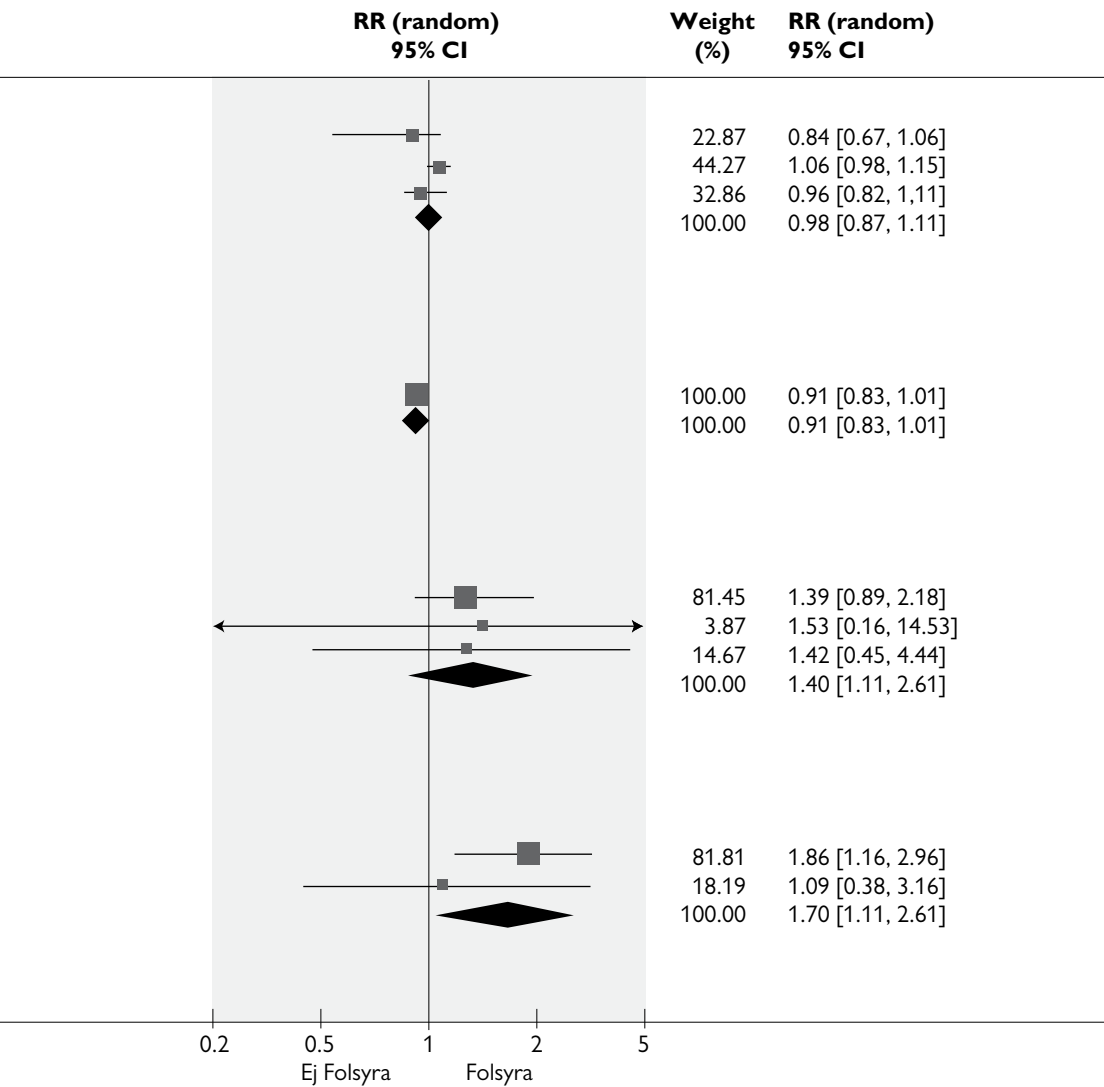
undersökning från Kina av folsyra i tablettform [88]. Tre artiklar bestod av redovisningar från randomiserade prövningar av folsyra i tablettform [37,89,90], fyra var observationsundersökningar där kvinnor som var gravida eller fött barn intervjuats om huruvida de använt kosttillskott av folsyra [90–93]. Slutligen finns resultat från en fall–kontrollundersökning med kostintervju [94].

I de fall rapporten presenterade uppgifter om antal gravida kvinnor som intagit respektive inte intagit folsyra och antalet tvillinggraviditeter i respektive grupp redovisas resultaten i Figur 4.1. För mer detaljerade resultat hänvisas till Bilaga 5.

Review: Samband mellan folsyra, NTD och tvillinggraviditeter
 Comparison: 03 Samband mellan folsyra och förekomst av tvillinggraviditeter
 Outcome: 01 Tvillinggraviditeter

Study	Folsyra n/N	Ej Folsyra n/N
01 Vid berikning av mjöl med folsyra		
Kucik, 2004 [85]	103/14 884	267/32 600
Lawrence, 2004 [86]	953/75 036	1 784/149 492
Shaw, 2003 [87]	187/31 167	1 553/247 350
Subtotal (95% CI)	121 087	429 442
Total events: 1 243 (folsyra), 3 604 (ej folsyra)		
Test för heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.50$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.11$), $I^2 = 55.6\%$		
Test for overall effect: $Z = 0.28$ ($P = 0.78$)		
02 Tabletter med folsyra – prospektiv kohortundersökning		
Li, 2003 [88]	745/126 270	743/114 997
Subtotal (95% CI)	126 270	114 997
Total events: 745 (folsyra), 743 (ej folsyra)		
Test för heterogeneity: not applicable		
Test for overall effect: $Z = 1.76$ ($P = 0.08$)		
03 Tabletter med folsyra – randomiserade kontrollerade prövningar		
Czeizel, 1994 [89]	46/2 421	32/2 346
Kirke, 1992 [37]	3/186	1/95
Mathews, 1999 [90]	5/303	10/660
Subtotal (95% CI)	3 200	3 041
Total events: 56 (folsyra), 38 (ej folsyra)		
Test för heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 2$ ($P = 1.00$), $I^2 = 0\%$		
Test for overall effect: $Z = 1.61$ ($P = 0.11$)		
04 Tabletter med folsyra – självrapporterat intag		
Czeizel, 1994 [89]	20/1 385	127/16 219
Mathews, 1999 [90]	5/303	10/660
Subtotal (95% CI)	1 688	16 979
Total events: 56 (folsyra), 38 (ej folsyra)		
Test för heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.81$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.37$), $I^2 = 0\%$		
Test for overall effect: $Z = 2.43$ ($P = 0.01$)		

Figur 4.1 Redovisningar av samband mellan intag av folsyra och/eller vitamintabletter med folsyra och risk för tvillingfödsel.



En av undersökningarna presenterar nationellt representativa uppgifter för USA [84]. Den redovisar förekomsten av tvillingar enligt födelse- och perinatalregister bland förstföderskor i åldrarna 16–19 år (i denna åldersgrupp är assisterad befruktning i stort sett utesluten). För perioden före berikning (januari 1990 till november 1996) finner man en statistiskt icke säkerställd ökning i tvillinggraviditeter ($p = 0,13$). Efter berikning (december 1996–december 2000) konstateras en liten (två tvillingpar per 10 000 graviditeter), statistiskt säkerställd, kontinuerlig ökning ($p = 0,006$). Eftersom ökningen är kontinuerlig och inte planar ut, bedömde man det som osannolikt att berikningen med folsyra var orsaken. Resultat från de övriga tre analyserna av effekter av berikning av mjöl med folsyra på förekomst av tvillinggraviditet redovisas i Figur 4.1. Även för dessa tre undersökningar har redovisningen i Figur 4.1 begränsats till tvillingfödslar bland kvinnor i åldrarna under 20 år. Inte heller någon av dessa tre undersökningar ger stöd åt hypotesen att risken för tvillinggraviditeter ökar som följd av berikning av mjöl med folsyra.

Övriga undersökningar avser resultat då folsyra intagits i tablettform. Det rekommenderade dagliga intaget genom kosttillskott i tablettform är som regel avsevärt mycket högre än det intag som beräknats bli följden av berikning av mjöl med folsyra (400 mikrogram/dygn jämfört med 100 mikrogram/dygn).

Starkast stöd för att förkasta hypotesen om samband mellan intag av folsyra i tablettform (400 mikrogram/dygn) och risk för tvillinggraviditet fås också från en stor ($n = 242\ 015$) prospektiv undersökning av kinesiska kvinnor som önskade bli gravida [88]. Man hade där god kontroll över intaget av folsyra. Kvoten flerbörd mellan de som tog respektive inte tog folsyra blev 0,91 (95% KI 0,82–1,00), baserat på att 59 per 10 000 av dem som tog folsyra jämfört med 65 per 10 000 bland dem som inte tog folsyra fick flerbörd. Kvoten flerbörd, jämfört med kvinnor som inte tog folsyra, var densamma för kvinnor som tog folsyra före ägglossning (0,91), i samband med konception (0,90) respektive under resten av första trimestern (0,91). En kinesisk population har betydligt högre andel monozygota tvillingar än en skandinavisk population. Folsyraanvändning ökade emellertid inte risken för vare sig monozygot eller dizygot tvillingfödelse. Kvoten monozygot tvillingfödelse var 25 per 10 000 bland folsyraanvändare och 26 per 10 000 bland icke-användare. Kvoten dizy-

got tvillingfödelse var något lägre (34 per 10 000) hos användare jämfört med icke-användare (39 per 10 000). Undersökningen har en betydande styrka genom att assisterad befruktning är sällsynt i Kina. Assisterad befruktning är relativt vanligt förekommande i västvärlden och tvillinggraviditet (dizygota par) är vanligare vid assisterad befruktning jämfört med vid naturlig konception. I undersökningar från Amerika och Europa om folsyra kan öka risken för tvillinggraviditet finns en uppenbar risk för att några tvillinggraviditeter som blivit följden av assisterad befruktning felklassificerats som effekter av intag av folsyra. Denna risk är minimal i den kinesiska undersökningen.

Resultat från tre randomiserade undersökningar, vars primära syfte var att studera samband mellan intag av folsyra och risk för NTD finner en, statistiskt icke säkerställd, trend i riktning mot ökad risk för tvillingfödelse (relativ risk 1,40; 95% KI 0,93–2,11; $p=0,11$) (Figur 4.1). I två av prövningarna var dygnsdosen 400 mikrogram [37,89] medan den i den tredje randomiserade prövningen var 4 000 mikrogram/dygn [36]. Resultaten ger inget stöd för ett samband mellan storleken på dosen av folsyra och storleken på risken för tvillingfödelse.

Gemensamt för övriga fyra undersökningar av ett möjligt samband mellan intag av folsyra i tablettform och ökat antal tvillingfödelse är att de bygger på jämförelser mellan kvinnor som själva valt (och rapporterat) att använda folsyra respektive att inte använda folsyra. I analyserna har man strävat efter att neutralisera effekter av (kända) faktorer som kan öka sannolikheten för tvillingar, i första hand genom assisterad befruktning. Hur framgångsrik man varit i att neutralisera ovidkommande effekter är svårt att bedöma.

Två [91,92] av dessa fyra [90–93] undersökningar finner att folsyra ökar risken för tvillinggraviditet. En av undersökningarna, vilken presenteras i två studier, från Sverige [92,95] och en från Norge [93]. Den svenska undersökningen har redovisats i två rapporter och här används den senare av dessa, som också är större [92]. I Sverige insamlades uppgifter om användning av folsyra i samband med det första besöket på mödravårdscentral och i Norge i samband med förlossningen. Resultaten redovisas som oddskvoter efter att man kontrollerat för en rad kända faktorer som kan påverka resultatet. Den svenska undersökningen visar en statistiskt

säkerställd ökning av risken för olikkönade (dizygota) tvillinggraviditeter med 71 procent (95% KI 1,21–2,42). Den norska undersökningen visar också initialt en ökad total risk för tvillinggraviditeter (oddskvot 1,59; 95% KI 1,41–1,78 efter kontroll för ålder och paritet). Denna risk kunde emellertid förklaras till stor del av att man inte uteslöt barnlöshetsbehandling. När man uteslöt kvinnor som man visste fått barnlöshetsbehandling och tog hänsyn till underrapportering av sådan behandling och av folsyreanvändning erhöles inte längre någon riskökning (oddskvot 1,02; 95% KI 0,85–1,24). När man i en norska studien stratifierade på zygositet var motsvarande risker för monozygot tvillinggraviditet (oddskvot 0,70; 95% KI 0,35–1,40) och för dizygot tvillinggraviditet (oddskvot 1,26; 95% KI 0,91–1,73). Dizygota tvillingar är en dominerande följd av IVF-graviditeter. Mer detaljerad information om undersökningarna återfinns i Bilaga 5 och 6.

Slutligen finns resultat från en fall–kontrollundersökning med kostintervju. I denna framkom att intaget av folat bland kvinnor som födde dizygota tvillingar var något lägre ($p < 0,05$) än för dem som födde monozygota tvillingar eller som ingick i kontrollgruppen (183,2, 192,4 respektive 191,4 mikrogram/dag).

Det finns inga vedertagna förklaringsmodeller till varför folsyra skulle öka risken för tvillingfödelse. Om en eventuell effekt går genom prekonceptionellt intaget folsyra, kan effekten bero på att ovariet stimuleras till ägglossning av flera ägg, vilket innebär en ökning av dizygota (DZ) tvillinggraviditeter. Alternativt kan ökade folsyranivåer stimulera ett ägg till delning. En perikonceptionell effekt av folsyra innebär i så fall en ökning av monozygota (MZ) tvillinggraviditeter. En postkonceptionell effekt av folsyra kan bero på att ökande folsyranivåer innebär en minskad risk för missfall, då lågt folsyra i plasma har rapporterats öka risken för missfall [96]. Tvillinggraviditeter har i sig en ökad risk för missfall, och folsyrasupplementering kan, enligt detta resonemang innebära, att fler (mono och dizygota) tvillinggraviditeter registreras (som levande födda eller dödfödda).

Förekomst av tvillinggraviditet är, allmänt sett, mycket vanligare än förekomst av NTD. Vid undersökningar av om risken för tvillinggraviditet ökar med ökat intag av folsyra måste folsyrans effekt kunna särskil-

jas från inverkan av flera andra faktorer. Tvillinggraviditet har t ex varit vanligare vid assisterad befruktning än vid naturlig konception. Tvillinggraviditet ökar med moderns ålder. Risken är större vid den första graviditeten jämfört med senare graviditeter. Kvinnor är idag i genomsnitt äldre när de föder sitt första barn än vad som var fallet i tidigare generationer. De ovan nämnda faktorerna bidrar därför var och en till att det nu föds fler tvillingpar än tidigare. Det säger sig själv att det är förenat med avgörande svårigheter att i detta möjliga samspel mellan olika faktorer kunna särskilja vilken betydelse var och en har. Möjligheterna att dra slutsatser om en möjlig effekt av folsyra på tvillinggraviditet begränsas också av att flera undersökningar bygger på självrapportering av intaget av folsyra. I dessa fall saknas tillräcklig kontroll över såväl dos som om intag förekommit före konception och under de närmaste 3–4 veckorna efter konception.

Då det i dagsläget inte finns resultat från någon tillräckligt stor randomiserad studie, och enligt vårt vetande inte heller pågår någon sådan studie, tror vi inte att kunskapsläget kommer att förbättras under över-skådlig tid. Även om ekologiska studier av hävd inte brukar tillmätas något större bevisvärde, vill vi dock anföra att dessa (negativa) studier faktiskt mäter den exponering vi är intresserade av: effekter av folsyra-berikade livsmedel på förekomsten av tvillinggraviditeter.

Kriterium 1. Samtliga undersökningar avsåg analys av samband mellan intag av folsyra i tablettform eller genom berikning av mjöl.

Kriterium 2. Beträffande de undersökningar som jämfört förekomsten av tvillinggraviditeter före och efter berikning av mjöl med folsyra kan de viktigaste potentiella konkurrerande förklaringarna uteslutas (assisterad befruktning, paritet, moderns ålder) eftersom resultatredovisningen begränsats till kvinnor yngre än 20 år. Resultaten från den kinesiska kohortundersökningen kan ha påverkats av selekterande faktorer eftersom kvinnorna kunde välja mellan att använda eller inte använda kosttillskott. Resultaten från de tre randomiserade prövningarna löper inte denna risk. För övriga observationsundersökningar av intag av folsyra i tablettform gäller att det är svårt att utesluta ett inflytande från andra faktorer. Detta illustreras av den norska undersökningen där den relativa

riskerna för tvillinggraviditet minskade från 1,4 till 1,0 sedan man tagit hänsyn till effekten av assisterad befruktning.

Kriterium 3. Tillförlitlig information om intaget av folsyra finns endast från den kinesiska undersökningen och från de randomiserade prövningarna.

Hur undersökningarnas bevisvärde sammanfattats samt resultatens överförbarhet till svenska förhållanden redovisas i Tabell 4.4. Sammanfattningsvis konstateras att den vetenskapliga dokumentationen beträffande samband mellan intag av folsyra och risk för tvillinggraviditet är motsägelsefull.

Tabell 4.4 Resultat av granskning av undersökningarnas bevisvärde.

Författare, år, referens	Avsåg undersökningen sambandet mellan kosttillägg/berikning och tvillinggraviditet?	Går det att utesluta att sambandet inte beror på andra faktorer, t ex på assisterad befruktning?	Hade man tillförlitlig information om intag av folsyra i samband med konception?	Bevisvärde
Berikning				
Signore, 2005 [84]	Ja	Ja	Nej	Begränsat
Kucik, 2004 [85]	Ja	Ja	Nej	Begränsat
Lawrence, 2004 [86]	Ja	Ja	Nej	Begränsat
Shaw, 2003 [87]	Ja	Ja	Nej	Begränsat
Tabletter				
Li, 2003 [88]	Ja	Ja	Ja	Medelhögt
Czeizel, 1994 [97]	Ja	Ja	Ja	Medelhögt
Kirke, 1992 [37]	Ja	Ja	Ja	Medelhögt
MRC, 1991 [36]	Ja	Ja	Ja	Medelhögt
Mathews, 1999 [90]	Ja	Ja	Nej	Begränsat
Czeizel, 2004 [91]	Ja	Nej	Nej	Begränsat
Ericson, 2001 [95]	Ja	Nej	Nej	Begränsat

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare, år, referens	Avsåg under- sökningen sam- bandet mellan kosttillägg/ berikning och tvillinggravidi- tet?	Går det att utesluta att sambandet inte beror på andra fakto- rer, t ex på assisterad befruktning?	Hade man till- förlitlig infor- mation om intag av folsyra i samband med konception?	Bevis- värde
Kallen, 2004 [92]	Ja	Nej	Nej	Begränsat
Vollset, 2005 [93]	Ja	Ja	Nej	Medelhögt

4.5 Sammanfattning

Resultat från undersökningar av sambandet mellan berikning av mjöl med folsyra och neuralrörsdefekt bedöms, tagna var för sig, ha begränsat bevisvärde för att obligatorisk berikning minskar risken för NTD. Resultaten pekar dock utan undantag i riktning mot att risken för NTD efter berikning (frivillig och/eller obligatorisk) och rekommendation av kosttillsägg är lägre än den var före berikning. Betydelsen av ett ökat intag av folsyra stärks av observationen att andelen kvinnor i barnafödande åldrar med låg koncentration av folat i röda blodkroppar minskat påtagligt under den aktuella perioden. En samlad bedömning talar därför för att berikning minskar förekomsten av NTD (Evidensstyrka 2: måttligt starkt vetenskapligt underlag). Eftersom det råder osäkerhet om hur stor underrapporteringen av graviditeter som avbrutits pga prenatalt diagnostiserad NTD är, i Sverige såväl som i de länder från vilka resultat av obligatorisk berikning rapporterats, bedöms det inte vara rimligt att göra utfästelser om hur mycket NTD kan minska i Sverige (Evidensstyrka: otillräckligt vetenskapligt underlag).

Resultaten beträffande sambandet mellan intag av folsyra och risk för tvillingar pekar i olika riktningar. De resultat som redovisats om effekter av berikning av mjöl talar inte för att detta skulle öka sannolikheten för att fler tvillingpar skulle födas. De resultat som bygger på bearbetningar av data från randomiserade kontrollerade prövningar antyder däremot att så skulle kunna vara fallet. Det är då fråga om större doser av folsyra än vad som hittills varit aktuellt vid berikning. Resultat från en (stor) prospektiv kohortundersökning, med samma dos som i två av de kontrollerade prövningarna och med god kontroll över potentiella felkällor stöder inte hypotesen att kosttillskott med folsyra skulle öka risken för tvillingar. Resultaten från fem observationella undersökningar, varav fyra byggde på självrapporterat intag av tabletter med folsyra och en avsåg kostintag av folat, är motsägande (Evidensstyrka: motsägande vetenskapligt underlag).

5. Andra frågor i den internationella diskussionen kring effekter av folsyra

Den aktuella internationella diskussionen om folsyra rör bl a om tillskott av folsyra kan maskera symtom på vitamin B₁₂-brist, folsyras möjliga effekter på kognitiva funktioner hos äldre, om den kan påskynda utvecklingen och progressionen av befintlig men ej diagnostiserad cancer och hur tillskott av folsyra modifierar antifolatmedicinens effekt. Svar på dessa och andra frågor har inte sökts systematiskt eftersom de legat utanför projektets uppdrag.

Maskering av symtom på vitamin B₁₂-brist

Vitamin B₁₂-brist har uppskattats till 10–15 procent bland personer i åldrarna över 60 år i den amerikanska populationen [98] och till 5–10 procent i Storbritannien bland personer över 65 års ålder. Motsvarande uppgifter för Sverige saknas. I en rapport, från en svensk kommun rapporteras att förekomsten är cirka 1 procent i åldersgruppen 70–79 år [99]. Kosttillskott av folsyra kan minska anemi bland personer med vitamin B₁₂-brist, men förebygger inte skador i nerver, ryggmärg och hjärna. Det finns t o m misstankar om att neurologiska skador kan förvärras av folsyra vid B₁₂-brist [100]. Därför kan tillskott av folsyra hos personer med B₁₂-brist ”maskera” bristen och försena diagnosen vilket i sin tur kan leda till progression av neurologiska symtom och ”irreversibla” neurologiska skador. Det saknas belägg för att berikning åstadkommit ökat antal komplikationer av B₁₂-brist i de länder som sedan slutet av 1990-talet genomfört obligatorisk berikning.

Kognitiva funktioner hos äldre

Resultat från en rad prospektiva epidemiologiska studier avseende samband mellan intag av B-vitamin eller B-vitaminstatus (i blod) och kognitiva funktioner är mycket motsägelsefulla. Somliga visar både på

försämrad kognitiv funktion vid högt intag av folsyra medan andra tyder på förbättrad funktion.

Ökad risk för påskyndad utveckling och progression av befintlig men ej diagnostiserad cancer

En negativ aspekt av folsyreberikning är en potentiellt ökad risk för en snabbare cancerutveckling hos dem som redan har cancerceller utan att känna till detta [98]. Det finns studier som visar att folatbrist leder till regression och undertryckande av existerande maligna tumörer i experimentella modeller [101,102]. Därför använder man antifolater i kemoterapi av cancer (t ex metotrexat). I kontrast till maligna celler så har adekvat folatstatus en annorlunda effekt i normala celler, dvs är kopplat till mindre risk för cancerutveckling hos friska personer [103].

Ett aktuellt svenskt avhandlingsarbete belyser sambandet mellan folatnivåer, cancer och hjärt-kärlsjukdom [104]. I denna ingår bl a en populationsbaserad studie där man fann ett klockformat samband mellan folatstatus och risken att insjukna i koloncancer (koloncancer är den näst vanligaste cancerformen hos både kvinnor och män) [105].

Modifiering av antifolatmedicinens effekt

Antifolater (t ex metotrexat) används inte bara vid kemoterapeutisk behandling av cancer utan även vid reumatisk artrit. Det finns studier som visar en reducerad effekt av medicinering med antifolater hos dem som samtidigt tar folsyre tillskott [106].

Potentiell genetisk selektion

Studier visar att höga folatnivåer under perioden före befruktning kan leda till selektion av embryon med en muterad 677T metyilentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) allel. I kontrast har man hos personer med låga folatnivåer funnit en allel som är kopplad till ökade homocysteinnivåer och till avvikande epigenetiska processer vilken i sin tur är kopplad till ökad risk för vaskulära sjukdomar och cancer [107]. Det finns nu tillräckligt stöd för uppfattningen att ökat folsyraintag från

berikade livsmedel kan öka förekomsten av MTHR677TT-genotypen i populationen. Detta kan i sin tur leda till ökad prevalens av kroniska sjukdomar i framtida generationer. Från en tidigare studie framkom att folsyratillskott använt i syfte att förebygga NTD var kopplat till ökad prevalens av nyfödda individer med MTHR677TT-genotyp [108]. I en annan studie fann man att förekomsten av homozygot recessiv (TT) för 677C>T MTHR var fyra gånger högre bland levande födda barn jämfört med missfall [109]. Tillsammans pekar dessa studier på en möjlig genetik selektion av embryon, kopplat till höga intag av folsyra. Därmed kommer fokus att riktas mot att avgöra vilken mängd folsyra som bör tillsättas vid berikning [107].

Okänd biologisk effekt av höga doser av syntetisk folsyra

Syntetisk folsyra (i form av pteroylmonoglutaminsyra, PGA) som används i berikning absorberas till 100 procent och omvandlas vid en dos ≤ 266 mikrogram helt till den biologisk aktiva formen metyl-H₄-folat. Syntetisk folsyra i mängder över 266 mikrogram transporteras, proportionellt till dosen, i blod i den icke transformerade formen PGA [110]. Biologiska konsekvenser av cirkulerande icke transformerad PGA är okända.

6. Rekommendationer beträffande behov av folat

6.1 Nordiska rekommendationer beträffande behov av folatintag

Behovet av olika näringsämnen definieras i de Nordiska näringsrekommendationerna (NNR) som: ”Den minsta mängd av näringsämnet som behövs för att förebygga alla fysiologiska tecken (kliniska och/eller biokemiska och fysiologiska parametrar) som kan kopplas till ett otillräckligt intag av näringsämnet i fråga” [111].

Näringsrekommendationerna bygger på det aktuella vetenskapliga underlag som finns om behovet av ett näringsämne. De uppdateras regelbundet av expertgrupper. Den senaste upplagan publicerades år 2004. Rekommendationerna avser genomsnittligt intag av ett näringsämne under en längre tid, exempelvis en vecka. De är avsedda att användas för planering av kosten för grupper av friska människor och är därför inte alltid relevanta att tillämpas på individnivå. Rekommendationerna gäller den konsumerade mängden vilket innebär att man måste ta hänsyn till förluster vid tillagning och till biotillgänglighet.

Det individuella behovet av ett näringsämne varierar. För att fastställa näringsrekommendationer utgår man från ett genomsnittsbehov hos en definierad grupp friska individer. Utifrån genomsnittsbehovet eller ”average requirement” (AR), plus en säkerhetsmarginal sätts sedan en nivå för rekommenderat intag, ”recommended intake” (RI). Rekommenderat intag är alltså högre än vad genomsnittspersonen behöver. En kost som innehåller de rekommenderade mängderna tillgodoser således behovet hos i stort sett alla individer i en befolkning [111].

Den nivå som hos vissa individer skulle kunna leda till bristsymtom kallas ”lägsta intagsnivå” eller ”lower intake level” (LI). För vissa näringsämnen definieras också en övre gräns för intag, ”upper limit”

(UL). UL är det högsta, kroniska, dagliga intag som man bedöms kunna ha utan en negativ inverkan på hälsan.

För att bedöma om intaget i en population är tillräckligt av ett näringsämne används genomsnittsbehovet (AR) med lägsta intag (LI) och rekommenderat intag (RI) som referensvärden. UL används för att bedöma risken för negativa effekter.

Genomsnittsbehovet (AR) av folat har beräknats på grundval av den nivå av intag som krävs för att bibehålla normala värden för folat i serum och i röda blodkroppar. Rekommenderat intag (RI) har satts utifrån den nivå av intag som, för en genomsnittsindivid, håller folatvärdena i blodet över ”cut-off” (gränsvärde för låg folatstatus) och värdena för homocystein under ”cut-off” (gränsvärde för förhöjd nivå) [111]. Nivån för lägsta intag har satts utifrån den nivå som behövs för att motverka megaloblastisk blodbrist.

UL har fastställts på grundval av data från patienter med B₁₂-brist som behandlats med 5 000 mikrogram folsyra. Prevalensen av pernicios anemi i de skandinaviska länderna var 19,8 per 10 000 individer och incidensen uppskattades till 1,7 per 10 000 individer [112].

Rekommendationen för UL i NNR för folat bygger på uppgifter från EU:s vetenskapliga kommitté för livsmedel [113]. Därvid beaktas möjliga risker som identifierats för den syntetiska formen av folat (folsyra). Av möjliga risker bedömer man förvärrande av neurologiska symtom orsakade av B₁₂-brist som viktigast. Några möjliga negativa effekter av folat från kosten konstateras inte [114].

De nordiska (och svenska) näringsrekommendationerna för folat [111] framgår av Tabell 6.1. Värdena är desamma för män och kvinnor. För barn har de justerats med hänsyn till kroppsvikten. Rekommendationerna för gravida och ammande är 400 mikrogram folat per dag. Vid jämförelse med amerikanska rekommendationer bör man notera att dessa avser 400 mikrogram syntetisk folsyra utöver folat från kosten.

Tabell 6.1. Nordiska (och svenska) näringsrekommendationerna för folat [111].

Folat (μg per dag)	Kvinnor	Män	Barn		
			2–5 år	6–9 år	10–13 år
Rekommenderat intag (RI)	300 (400*)	300	80	130	200
Genomsnittligt behov (AR)	200	200			
Lägsta nivå av intag (LI)	100	100			

* Rekommendation för gravida och ammande.

Folat (μg per dag)	Vuxna	Barn				
		1–3 år	4–6 år	7–10 år	11–14 år	15–17 år
Övre gräns för intag (UL)	1 000	200	300	400	600	800

7. Folatintag via kosten och folatstatus i den svenska befolkningen

7.1 Folatkällor i kosten och biotillgänglighet

Naturligt folatrika livsmedel är gröna bladgrönsaker, citrusfrukter och baljväxter.

I livsmedel förekommer folat huvudsakligen i polyglutamatform, dvs bundet till flera glutaminsyremolekyler. Polyglutamatformer av folat måste brytas ner till monoglutamat för att kunna absorberas i tarmen. Absorptionsgraden påverkas av okända absorptionshämmande faktorer i kosten. Generellt utgår man från att cirka 50 procent av folatet i kosten absorberas. Folsyra, den syntetiska formen av folat, är mer kemiskt stabil jämfört med naturligt förekommande folat och är inte bunden till glutaminsyra. Dessa två egenskaper gör folsyra mer biotillgängligt. I samband med att man började med berikning i USA infördes därför begreppet ”dietary folate equivalents” (DFE) för referensvärdena och för beräkningar av intag av folsyra. DFE definieras som mängden (μg) naturliga folater + 1,7 x mängden (μg) syntetisk folsyra [115]. Eftersom det förekommer olika enheter (mikrogram/dag respektive DFE/dag) är det viktigt att identifiera enheten vid jämförelse av intagsdata och rekommendationer.

7.2 Folatintag i svenska befolkningen

Kunskapen om folatintag via kosten fås genom kostvaneundersökningar. Det finns två svenska, riksrepresentativa, undersökningar av befolkningens kostvanor: ”Hushållens livsmedelsutgifter och kostvanor”, Hulk 1989 [116] och ”Riksmaten 1997–98” [117]. Hulk avsåg personer i åldrarna 1–74 år och byggde på urval av individer från cirka 3 000 hushåll. Riksmaten 1997–98 avsåg personer i åldrarna 18–74 år och byggde på

urval av cirka 2 000 hushåll. Bortfallet av deltagare var cirka 30 procent i Hulk och cirka 40 procent i Riksmaten 1997–98.

Bortfallet av deltagare i undersökningarna, viss osäkerhet när det gäller folat innehåll i livsmedel samt variationer i biotillgänglighet bidrar till osäkerhet i de skattningar av folatintag som gjorts.

Det rapporterade genomsnittliga energiintaget var i båda undersökningarna generellt sett lägre än referensvärdena (AR och RI) för energiintag enligt NNR. Ett indirekt sätt att bedöma tillförlitligheten av det rapporterade energiintaget är att jämföra kvoten mellan uppmätt energiintag och den beräknade basalomsättningen (BMR) med den lägsta kvot (så kallat ”cut-off”-värde) som är rimlig för en 7-dagarsperiod. BMR beräknas med utgångspunkt från kroppsvikt enligt en formel [118]. I Riksmaten 1997–98 bedömdes att 23–25 procent av deltagarna med stor sannolikhet rapporterat för lågt energiintag under mätveckan. Under skattningen medför att även det genomsnittliga intaget av folat blir för lågt. Av denna anledning har resultaten om effekter av berikning för kvinnor i barnafödande åldrar (Tabell 8.2 och Figur 7.3) justerats så att de bygger på de individer som rapporterat ett rimligt energiintag. För gruppen kvinnor i barnafödande ålder var folatintaget i genomsnitt 167 µg/dag bland dem (n = 78) som rapporterade orimligt lågt energiintag och 220 µg/dag bland dem (n = 247) som rapporterat ett rimligt energiintag [119]. De uppgifter om intag som här används skiljer sig således i detta avseende från de uppgifter som rapporterats från Riksmaten 1997–98 [117]. De senare beräknades på uppgifter från samtliga som rapporterat sitt energiintag.

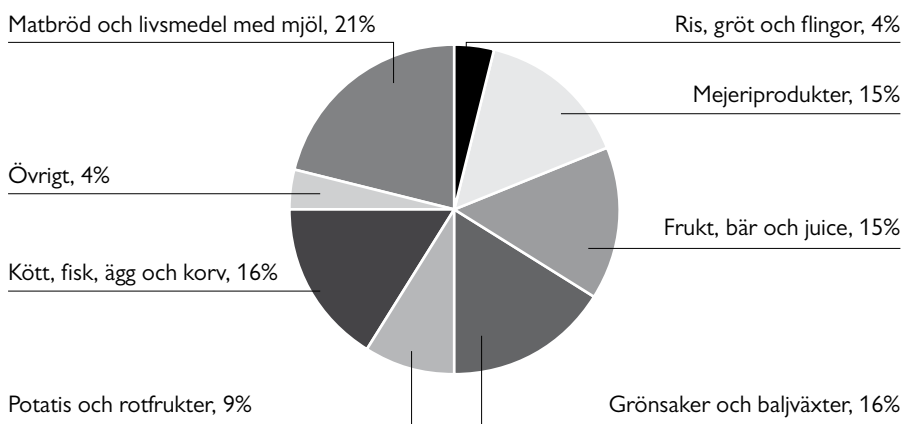
Det genomsnittliga totala intaget av folat från kosten enligt de båda undersökningarna framgår av Tabell 7.1. Om beräkningarna begränsas till de individer som rapporterat ett rimligt energiintag ökar även det genomsnittliga intaget av folat.

Tabell 7.1 Dagligt genomsnittligt intag av folat enligt Hulk 1989 [116] och Riksmaten 1997–98 [117].

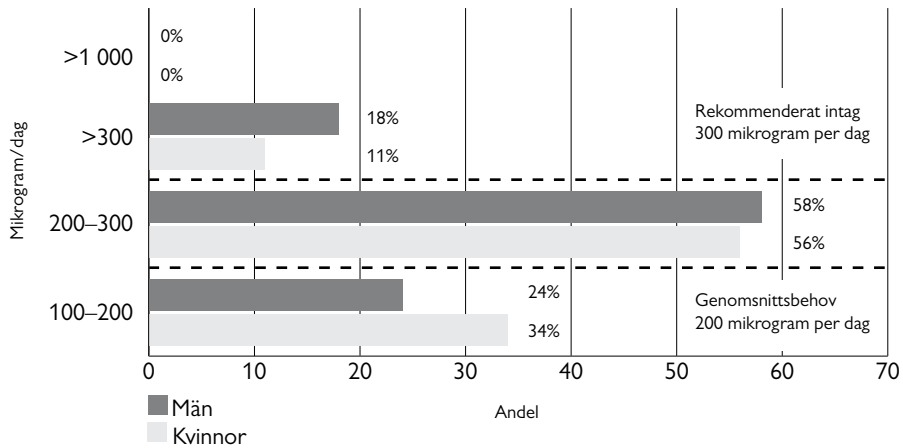
	Kvinnor		Män	
	Hulk n=804	Riksmaten 1997–98 n=626	Hulk n=769	Riksmaten 1997–98 n=589
Folatintag (µg/dag)	194	217	226	232

Enligt Riksmaten 1997–98 kommer närmare 40 procent av folatintaget från frukt och juice, grönsaker, rotfrukter och potatis [117]. Mejeriprodukter och andra proteinrika livsmedel som kött, fisk, ägg och korv bidrar med cirka 30 procent och spannmålsprodukter med 25 procent av folatintaget (Figur 7.1).

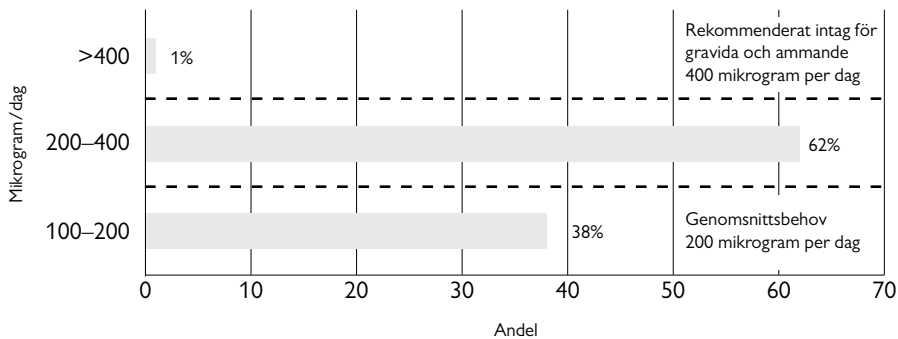
I Figur 7.2 och Figur 7.3 redovisas relationen mellan referensvärden för folat enligt NNR och intag från kosten enligt bearbetning av uppgifter från Riksmaten 1997–98. Bearbetningen innebär att intaget av folat endast redovisas för de individer som bedömts ha rapporterat ett rimligt intag.



Figur 7.1 Folatintaget fördelat på livsmedelsgrupp enligt Riksmaten 1997–98 [117].



Figur 7.2 Intag av folat via kosten (mikrogram per dag) enligt Riksmaten 1997–98 [117] fördelat efter genomsnittligt och rekommenderat behov av folat och övre gräns för intag av folat per dag enligt NNR. Andel (%) av samtliga män (n = 422) respektive kvinnor (n = 467).



Figur 7.3 Intag av folat via kosten (mikrogram per dag) enligt Riksmaten 1997–98 [117] fördelat efter genomsnittligt och rekommenderat behov av folat och övre gräns för intag av folat per dag enligt NNR. Andel (%) kvinnor i åldrarna 17–44 år (n = 247). Data från Tabell 8.2.

Av Figur 7.2 framgår att 67 procent av kvinnorna och 76 procent av männen uppnådde det genomsnittliga behovet av folat per dag enligt NNR (200 mikrogram per dag). Elva procent av kvinnorna och 18 procent av männen uppnådde det rekommenderade intaget (300 mikrogram per dag).

Bland kvinnor i barnafödande åldrar (17–44 år) rapporterade 62 procent att de hade ett intag av folat från kosten som översteg det dagliga genomsnittliga behovet (>200 mikrogram/dag) medan 1 procent rapporterade intag som låg över det rekommenderade dagliga intaget för gravida kvinnor (>400 mikrogram/dag) (Figur 7.3). Ingen kvinna rapporterade ett intag som överskred den övre gränsen för intag av folsyra (>1 000 mikrogram/dag).

I tillägg till intag av folat via kosten förekommer intag via vitamintabletter. Rikstäckande uppgifter om storleken på detta slag av folatintag saknas. Uppgifter finns dock från en stor, lokal, undersökning, ”Malmö Kost och Cancerstudien”, MKC [120]. MKC omfattade drygt 17 000 kvinnor och drygt 11 000 män från 45 år och uppåt. Medelvärdena för intag av folat via kosten är jämförbara med dem som rapporterats från Riksmaten 1997–98.

Enligt MKC använde 13 procent av männen och 20 procent av kvinnorna kosttillskott i form av vitamintabletter. Många preparat innehåller doser som motsvarar det rekommenderade dagsbehovet av folsyra. Detta medför en markant ökning av andelen som får ett intag över det rekommenderade dagliga intaget på 300 mikrogram per dag. Bland dem som använde vitaminstillskott med folsyra hade 88 procent av kvinnorna och 93 procent av männen ett intag över 300 mikrogram per dag. Cirka 1 procent hade ett intag över 1 000 mikrogram/dag, dvs intag över den övre gränsen för intag (UL).

Eftersom MKC inte omfattar kvinnor i fertil ålder vet vi inget om intaget via kosttillskott i denna grupp. Enligt statistik från Statistiska centralbyrån, Apoteket AB och Svensk Egenvård är försäljningen av vitaminpreparat dubbelt så stor idag som den var i början på 1990-talet då MKC genomfördes. Hur stort folatintaget är via vitaminpreparat och hur det fördelar sig i den svenska befolkningen är okänt.

7.3 Folatstatus i Sverige

Folathalten i röda blodkroppar, erythrocyterna, ger ett mått på kroppens depåer och intaget under en längre tid [121,122]. Halten i serum reflekterar intaget från dag till dag, men ger ingen information om vävnadsdepåerna [122]. Serumfolathalten har dock visat sig vara relaterat till intaget i samband med kostvaneundersökning [123]. Intaget av folat avspeglar sig också i homocysteinhalten: ett lågt intag ger förhöjd halt av homocystein.

Det finns inga undersökningar av folat i röda blodkroppar i den svenska befolkningen. Det finns en svensk undersökning av folat i serum hos kvinnor i tidig graviditet [96]. Undersökningen omfattade 921 kvinnor med normal graviditet med en graviditetstid på 6–12 veckor bosatta i Uppsala läns landsting. Uppgifterna insamlades 1996–1998. Kvinnorna utgjorde referenter i en undersökning av samband mellan folsyra och spontan abort, matchade på graviditetstid och bostadskommun. Av dessa hade 14 procent folat i serum understigande 5,0 nmol/liter, vilket enligt den använda mätmetoden anses motsvara den nivå där man rekommenderar kosttillskott.

I en annan svensk undersökning mättes folat och vitamin B₁₂ i serum [124]. Den undersökningen omfattade 961 personer i åldrarna 35–80 år bosatta i Umeå. Av dessa var 53 procent kvinnor. För folat i serum redovisas ett medelvärde på 17,9 + 10,9 nmol/liter med referensintervall 3,8–55 nmol/liter. Av deltagarna hade 2,1 procent, jämfört med metodens kriterium, folatbrist i serum (<7 nmol/liter).

I Sverige har få jämförelser gjorts av intag av folat/folsyra och halter av folat och/eller homocystein i blod. I en sådan studie omfattande 692 individer (356 pojkar och 336 flickor) analyserades sambandet mellan intag av folat och halten homocystein hos barn i ålderklasserna 9 år och 15 år [125]. Medelintagen för flickor respektive pojkar av folat från kosten var 204 respektive 207 mikrogram per dag för barn bland 9-åringarna. Intaget av folat från kosten för flickor och pojkar som var 15 år var 228 respektive 285 mikrogram per dag.

Effekten på folatstatus vid berikning av bröd med folsyra har redovisats för en grupp kvinnor i åldrarna 23–50 år boende i Uppsala [126]. Under 90 dagar fick hälften av kvinnorna ett tillskott av folsyra med i genomsnitt 166 mikrogram per dag medan den andra hälften i genomsnitt fick 355 mikrogram folsyra per dag. Före intervention var halten av folat i serum 16,9 nmol/liter respektive 18,7 nmol/liter (konfidensintervall inte angivet). Två tredjedelar av deltagarna hade folatvärden i röda blodkroppar i intervallet 430–740 nmol/liter. Tillskottet ökade halten av folat i serum med 30 procent för de som tillhörde gruppen med den lägre berikningsnivån. Deltagarna i gruppen som fick den kraftigare berikningen uppnådde efter 30 dagar halten för metodens övre detektionsgräns på 23 nmol/liter. I röda blodkroppar steg halterna med 20 procent respektive 26 procent. Halten av homocystein minskade med 20 respektive 16 procent.

8. Beräknat intag av folat/folsyra vid berikning av vetemjöl

Frågan om berikning av livsmedelsprodukter behandlas i de Nordiska näringsrekommendationerna (NNR) [111]. Det framhålls att berikningsprogram bör övervakas och utvärderas. Man påpekar att intag och nutritionell status måste mätas såväl före som under programmets gång.

Livsmedelverket har för det aktuella projektet beräknat sannolika förändringar i medelintaget av folat vid tre olika berikningsnivåer. Resultat har beräknats för berikning av mjöl med 140, 200 respektive 240 mikrogram folsyra/100 gram mjöl. Resultatet av beräkningarna framgår av Tabell 8.1.

Tabell 8.1 Medelintag av folat och bidrag från folsyra vid olika berikningsnivåer i mjöl. Riksmaten 1997–98, män ($n = 422$) och kvinnor ($n = 467$) som rapporterat rimligt stort energiintag.

	Medelintag av folat och 95% konfidensintervall för intaget ($\mu\text{g}/\text{dag}$)	Bidrag från folsyra ($\mu\text{g}/\text{dag}$)
Oberikat	224 (220–228)	–
Berikat 140 μg folsyra /100 g mjöl	350 (343–355)	125
Berikat 200 μg folsyra /100 g mjöl	403 (395–409)	178
Berikat 240 μg folsyra /100 g mjöl	438 (430–445)	214

En obligatorisk berikning av vetemjöl i Sverige innebär att det sammanlagda intaget av folat och folsyra antas bli högre i större delen av befolkningen. Beräkning av hur folatintaget påverkas vid berikning av vetemjöl med folsyra bygger på antaganden om mängden vetemjöl i olika livsmedel. De aktuella beräkningarna avser den förväntade mängden folsyra i

matbröd, pasta och kakor vid de tre ovan nämnda berikningsnivåerna. Effekterna på intaget vid dessa berikningsnivåer har beräknats på individnivå baserat på sammansättningen av konsumtionen av livsmedlen enligt Riksmaten 1997–98. Eventuella förluster i samband med framställningen har inte beaktats.

En berikning till samma nivå som den som man bestämt sig för i Kanada och USA, dvs 150/140 mikrogram per 100 gram mjöl medför att intaget vid genomsnittlig konsumtion av mjölprodukter ökar från 224 mikrogram per dag till 350 mikrogram per dag. Vid berikning med 240 mikrogram per 100 gram mjöl beräknas medelintaget öka till 438 mikrogram per dag (Tabell 8.1). Dessa beräkningar resulterar i något högre nivåer av intag av folsyra än de beräkningar som redovisats från Storbritannien [41].

Utan berikning beräknas cirka 20 procent av folatintaget hos genomsnittskonsumenten komma från mjölprodukter (Figur 8.1). Vid berikning med 140 mikrogram per 100 gram mjöl beräknas närmare hälften av folatintaget komma från mjölprodukter och vid berikning med 240 mikrogram per 100 gram mjöl beräknas drygt 60 procent av det dagliga intaget komma från mjölprodukter.

Vid en berikning av vetemjöl med 200 mikrogram per 100 gram mjöl kan i genomsnitt 1 procent av befolkningen få ett intag över UL 1 000 mikrogram/dag, den övre gränsen för rekommenderat intag av syntetisk folsyra. Andelen varierar mellan olika åldersgrupper och mellan män och kvinnor. Beräkningarna visar t ex att 1 procent av alla män och 1 procent av barn i 8-årsåldern kan få ett intag över UL vid denna berikningsnivå. Då har hänsyn inte tagits till bidrag från kosttillskott i form av vitaminstillskott för vuxna, däremot för barn.

I Tabell 8.2 redovisas beräknade förändringar i medelintag för den primära målgruppen, kvinnor i barnafödande åldrar (17–44 år). Vid berikning med 140 mikrogram per 100 gram mjöl skulle en femtedel och vid berikning med 200 mikrogram två femtedelar av målgruppen nå det rekommenderade intaget (400 mikrogram per dag).

Tabell 8.2 Kvinnor i barnafödande åldrar (17–44 år). Medelintag och förändringar i förhållande till referensvärden vid olika berikningsnivåer. Endast kvinnor som rapporterat rimligt stort energiintag (n = 247).

	Medelintag µg/dag	Andel (%) över genom- snittsbehovet (200 µg/dag)	Andel (%) över rekommenderat intag (400 µg/dag)
Ingen berikning	220	62 (44–69)*	1 (0,4–3)
Berikning 140 µg/100 g mjöl	342	99 (98–100)	18 (13–23)
Berikning 200 µg/100 g mjöl	394	100	42 (37–48)

* 95% konfidensintervall.

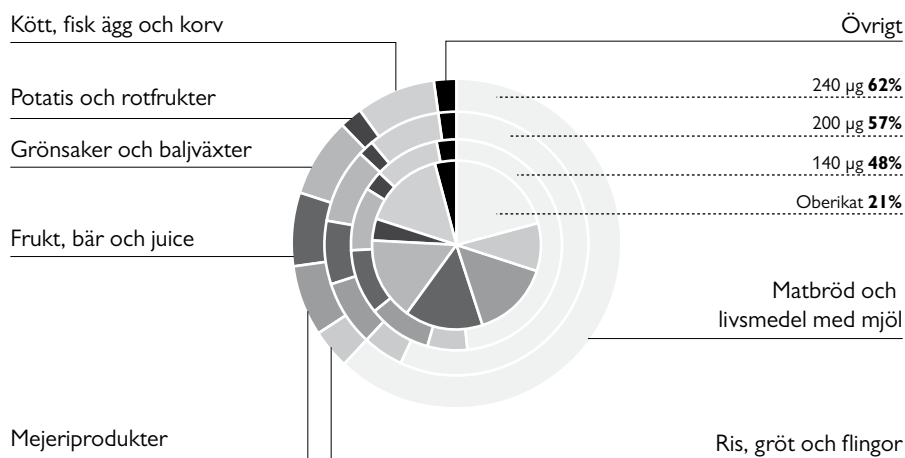
Tabell 8.3 är en sammanfattning av beräkningar vad gäller andelen individer i olika åldersgrupper som kan komma att nå upp till eller överskrida UL vid två olika berikningsnivåer.

Uppgifterna om barns intag av folat och folsyra har hämtats från Barnundersökningen 2004 [128] och för vuxnas intag från Riksmaten 1997–98. I Barnundersökningen 2004 har hänsyn tagits till intag av kosttillskott i form av vitamintabletter. Undersökningen Riksmaten 1997–98 innefattade inte uppgifter om intag av eventuella kosttillskott i form av vitamintabletter. Detta innebär att andelen personer som når över UL underskattas för vuxna.

Tabell 8.3 Andel (%) individer över UL (upper limit) vid berikningsnivåerna 140 respektive 200 mikrogram per 100 gram vetemjöl.

Ålder och kön	UL (µg per dag)	Ingen berikning	Berikning med 140 µg	Berikning med 200 µg
4 år (n=515)	300	4	20	40
8 år (n=752)	400	1	21	41
11 år (n=725)	600	0	1	3
Kvinnor (n=467)	1 000	0	0	0
Män (n=422)	1 000	0	0,2	0,5

Som synes når några procent av barnen i åldrarna 4 och 8 år redan utan intag av berikat mjöl upp till intag runt UL. Enligt utredningen kommer, redan vid en berikningsnivå på 140 mikrogram per 100 gram vetemjöl, folatintaget hos mer än 20 procent av barnen att överskrida gränsen för UL. Resultatet från undersökningen förklaras av konsumtion av berikad välling samt en hög konsumtion av bröd bland barn.



Figur 8.1 Folatintag från olika livsmedelsgrupper enligt Riksmaten 1997–98 [117] samt effekt på denna fördelning vid olika berikningsnivåer (140, 200 eller 240 mikrogram/100 gram mjöl).

Resultat från Hulk 1989 stöder att barn, om hänsyn tas till skillnader i kroppsvikt, äter dubbelt så mycket bröd, kakor och bullar som vuxna.

Det förtjänar påpekas att underlaget för fastställande av UL vilar på expertbedömningar. Dessa grundar sig på en mer omfattande vetenskaplig dokumentation när det gäller vuxna än vad beträffar barn. De angivna (potentiella eller verkliga) riskerna med högt intag av folat/folsyra som kan förekomma hos äldre personer är inte aktuella hos barn (bl a maskering av B_{12} -brist). EU:s vetenskapliga kommitté för livsmedel har i sin utredning om UL för folat baserat sitt ställningstagande (1 mg) på kliniska data. Därvid har man av olika skäl gett höga doser syntetisk folsyra och noterat maskering av de hematologiska symtomen på vitamin B_{12} -brist. UL gäller således i första hand syntetisk folsyra. Kontrollerade provningar där intaget av "naturliga" folatformer når upp till 3–5 mg, med konsekvenser vad gäller symtom vid B_{12} -brist, är svårare att finna. Vid tillämpningen av UL bör, trots detta, hänsyn tas till det totala intaget av folat och inte enbart till intaget av syntetisk folsyra.

Riskerna vid höga intag av folat/folsyra är okända. För närvarande vet man inte om intag över UL medför ökad risk för ohälsa bland barn.

Figur 8.1 visar hur det genomsnittliga intaget av folat och folsyra påverkas och hur intaget fördelar sig på olika kostslag med och utan berikning. Effekterna av berikning av ett livsmedelsslag medför med stor sannolikhet att de individuella variationerna i intag blir större än de är utan berikning.

De löpande kostnaderna för berikning bedöms understiga en miljon kronor per år. Till detta kommer engångskostnader i samband med omställning vid kvarnarna. Kostnaderna är i sammanhanget inget tungt vägande skäl mot berikning.

9. Berikning av mjöl med folsyra – konsekvenser och etiska aspekter

Neuralrörsdefekter är allvarliga tillstånd med långtgående negativa konsekvenser för patienter, anhöriga och samhälle. Det är ett starkt etiskt imperativ att aktivt förhindra att dessa defekter uppkommer om det existerar effektiva metoder. Det vetenskapliga underlaget talar i allt väsentligt för att berikning av mjöl med folsyra är en sådan metod. Berikning innebär dock inte att NTD uttraderas eftersom det sannolikt finns andra mekanismer än brist på folater som kan orsaka NTD.

Projektgruppens bedömning är att antalet graviditeter med NTD vid obligatorisk berikning kan förväntas minska något.

Det idag allvarligaste argumentet mot en berikning består i en möjlig risk att berikningen kan öka förekomsten av cancersjukdomar. Denna risk är för närvarande vetenskapligt svårvärderad, men bygger heller inte bara på lösa spekulationer. Folater har en viktig roll vid cellreproduktion, djurförsök ger visst stöd för att folsyra kan stimulera tillväxten av existerande tumörer och enstaka rapporter är förenliga med ett samband mellan höga folatnivåer och förekomsten av cancer. Folatantagonister har använts för behandling av tumörsjukdomar.

I den internationella diskussionen framförs åsikten att höga folatnivåer sannolikt inte orsakar maligna tumörer men kan ha potentialen att stimulera tillväxten av existerande maligna och premaligna cellförband.

Ett beslut om obligatorisk berikning innebär att majoriteten av befolkningen ofrivilligt exponeras för högre folatnivåer än de skulle ha utan berikning. Vissa grupper kommer pga sina kostvanor att inta så stora doser att de överskrider den rekommenderade övre gränsen för intag av folsyra.

En ökad insjuknandefrekvens av någon vanlig tumörform som en följd av berikning är i sig en etiskt helt oacceptabel effekt, inte minst därför att den kommer att drabba befolkningssegment som inte har några positiva effekter att förvänta sig av en berikning. Till detta kommer att redan en marginell ökning av exempelvis tjocktarmscancer, bröstcancer eller prostatacancer helt skulle eliminera både individanknutna och samhällsrelaterade vinster av ett lägre antal foster och nyfödda barn med NTD.

Obligatorisk berikning innebär en klar möjlighet att åstadkomma någonting gott men också en svårvärderad risk att åstadkomma skada.

Projektgruppen har inte haft till uppgift att analysera andra möjliga positiva effekter av folsyberikning utöver effekter på förekomsten av NTD. I litteraturen finns många studier som behandlar samband mellan folatnivå, folatmetabolism, homocystein och hjärt-kärlsjukdom respektive slaganfall. Under graviditet har exempelvis lågt serumfolat rapporterats öka risken för missfall, som är graviditetens vanligaste komplikation (30 procent av graviditeterna slutar i missfall). De vetenskapliga beläggen för eventuellt gynnsamma effekter av högre folatnivåer för dessa och andra tillstånd bör granskas systematiskt. En sådan genomgång är nödvändig för en fullständig och rättvis etisk värdering av berikningsfrågan.

Utan en sådan fullständig värdering består det etiska dilemmat vid obligatorisk berikning i att besvara frågan: Är det etiskt rätt att genom obligatorisk berikning av mjöl med folsyra avsevärt minska förekomsten av NTD hos foster trots att det finns relativt svagt underbyggda, svårvärderade och svårkvantifierbara risker att en sådan åtgärd kan leda till ökad cancersjuklighet?

Följden av att avstå från obligatorisk berikning är att frekvensen av NTD-graviditeter kommer att ligga kvar på nuvarande nivå, åtminstone i det korta perspektivet. Från etisk synpunkt innebär detta att samhället tills vidare avstår från något möjligt gott. Å andra sidan riskerar man inte att åstadkomma skada eller autonomiförlust.

Rekommendationer till kvinnor i fertil ålder att inta tillskott av folsyra före och i anslutning till graviditet har haft bristfälligt genomslag. Hitills redovisade erfarenheter från andra länder av kampanjer riktade till målgruppen fertila kvinnor i syfte att få dem att använda tillskott av folsyra har inte haft avsedd effekt. Det finns således för närvarande ingen vetenskaplig grund att fästa tilltro till sådan riktad prevention. Å andra sidan är det inte uteslutet att andra metoder, högre intensitet, större uthållighet och andra val av arenor på sikt kan leda till bättre resultat. Berikning av mjöl på frivillig grund kan tillåtas och eventuellt stimuleras om man avstår från obligatorisk berikning. Det skulle ge kvinnor i fertil ålder en möjlighet att välja kostalternativ som leder till högre folatintag och högre folatnivåer.

Om man avstår från obligatorisk berikning föreligger ett särskilt samhällsligt ansvar för grupper av kvinnor som av olika skäl har svårare än andra att ta del av information om vikten av tillskott av folsyra före och i anslutning till graviditet. Med utgångspunkt från mer allmänna kunskaper om hur hälsoinformation sprids och tas tillvara kan man räkna med att högutbildade och socialt starka grupper lättare nås och tar till sig budskap av denna typ. Invandrare kan pga språkliga brister ha sämre möjligheter än inhemska medborgare att ta del av och förstå hälsoinformationen.

10. Referenser

1. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. EUROCAT Central Registry; 2005; <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/html>.
2. Gilbert SF. Development Biology. Eight Edition. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, Publishers; 2006.
3. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 3:4-13.
4. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural-tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-9.
5. Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. *J Med Genet* 1976;13:9-16.
6. Byrne J, Warburton D. Neural tube defects in spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1986;25:327-33.
7. McFadden DE, Kalousek DK. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet* 1989;32:356-8.
8. Statistiska centralbyrån. Befolkningsutveckling; födda, döda, in- och utvandring, gifta, skilda 1749–2005.
9. Lindquist B, Carlsson G, Persson EK, Uvebrant P. Learning disabilities in a population-based group of children with hydrocephalus. *Acta Paediatr* 2005;94:878-83.
10. Vachha B, Adams R. Language differences in young children with myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2003;39:184-9.
11. Lie HR, Lagergren J, Rasmussen F, Lagerkvist B, Hagelsteen J, Borjeson MC, et al. Bowel and bladder control of children with myelomeningocele: a Nordic study. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:1053-61.
12. Mattsson S, Gladh G. [Children with meningomyelocele become adults!]. *Lakartidningen* 2005;102:2566-70.
13. Mattsson S, Gladh G. Tap-water enema for children with myelomeningocele and neurogenic bowel dysfunction. *Acta Paediatr* 2006;95:369-74.
14. Zickler CF, Richardson V. Achieving continence in children with neurogenic bowel and bladder. *J Pediatr Health Care* 2004;18:276-83.
15. Schoenmakers MA, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Gooskens RH, Helders PJ. Determinants of functional independence and quality of life in children with spina bifida. *Clin Rehabil* 2005;19:677-85.
16. Hagelsteen JH, Lagergren J, Lie HR, Rasmussen F, Borjeson MC, Lagerkvist B, et al. Disability in children with myelomeningocele. A Nordic study. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:721-7.

17. Erickson DV, Ray LD. Children with chronic continence problems: the challenges for families. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31:215-22.
18. Buran CF, Sawin KJ, Brei TJ, Fastenau PS. Adolescents with myelomeningocele: activities, beliefs, expectations, and perceptions. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46:244-52.
19. Bygdeman M, Ahlenius A. [Fetal injury more and more common reason for second trimester abortion]. *Lakartidningen* 2005;102:557-9.
20. Hogberg U, Larsson N. Early dating by ultrasound and perinatal outcome. A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:907-12.
21. Annerén G, Ollars B. The National Board of Health and Welfare. The "true" prevalence of Neural Tube Defects (NTD) in Sweden (Abstract). Centre for epidemiology. Stockholm: The National Board of Health and Welfare; 2005.
22. Hjern A. (muntligt meddelande mars 2006) Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen; 2006.
23. Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol* 2005;105:261-5.
24. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996;275:1093-6.
25. Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? *Epidemiology* 1996;7:507-12.
26. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996;275:1089-92.
27. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.
28. Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987;31:279-87.
29. Molloy AM, Kirke P, Hillary I, Weir DG, Scott JM. Maternal serum folate and vitamin B₁₂ concentrations in pregnancies associated with neural tube defects. *Arch Dis Child* 1985;60:660-5.
30. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993;86:703-8.
31. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B₁₂ in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:319-24.
32. Laurence KM, James N, Miller M, Campbell H. Increased risk of recurrence of pregnancies complicated by fetal neural tube defects in mothers receiving poor diets, and possible benefit of dietary counseling. *Br Med J* 1980;281:1592-4.
33. Smithells RW, Sheppard S. Possible prevention of neural-tube defects by peri-

- conceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:647.
34. Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, Galliard A. Long term effects of periconceptional multivitamin supplements for prevention of neural tube defects: a seven to 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1992;67:1436-41.
35. Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet* 1989;2:498-9.
36. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7.
37. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992;67:1442-6.
38. 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. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1509-11.
39. 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.
40. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-9.
41. Department of Health. Folic acid and the prevention of disease. Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Rep Health Soc Subj (Lond) 2000;50:i-xv, 1-101.
42. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Food Standards Agency and Department of Health. Draft Report On Folate And Disease Prevention, <http://www.sacn.gov.uk>; 2005.
43. Food and Drug Administration: Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Regist* 1996;61:8781-97.
44. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims and label statements; folate and neural tube defects. *Fed Regist* 1993;58:53254-95.
45. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-7.
46. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002;167:241-5.
47. Britton M. Evidensbaserad medicin: Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.
48. Centers for Disease Control (CDC). Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity – United States 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:808-10.
49. Dietrich M, Brown CJ, Block G. The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among

- adult non-supplement users in the United States. *J Am Coll Nutr* 2005;24:266-74.
50. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82:442-50.
51. Liu S, West R, Randell E, Longrich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:20.
52. Brown JE, Jacobs DR, Jr, Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD, Zeuske MA. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *JAMA* 1997;277:548-52.
53. Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V, Erickson JD, Petitti DB. Do racial and ethnic differences in serum folate values exist after food fortification with folic acid? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:520-6.
54. Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham study. *J Nutr* 2001;131:3277-80.
55. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
56. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999;354:915-6.
57. Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003;133:3166-9.
58. Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B₁₂ deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002;132:289-91.
59. Chen LT, Rivera MA. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev* 2004;62:S40-3.
60. Kapur B, Koren G. Motherisk alert: Folic acid fortification of flour – three years later. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:91-2.
61. Ray JG, Cole DE, Boss SC. An Ontario-wide study of vitamin B₁₂, serum folate, and red cell folate levels in relation to plasma homocysteine: is a preventable public health issue on the rise? *Clin Biochem* 2000;33:337-43.
62. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE. Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification. *Epidemiology* 2002;13:238-40.
63. Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DE. Persistence of vitamin B₁₂ insufficiency among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem* 2003;36:387-91.
64. Mersereau MN. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and

- 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:362-5.
65. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, 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.
66. Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991–2001. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:9-11.
67. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.
68. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995–2002. *Pediatrics* 2005;116:580-6.
69. Forrester MB, Merz RD. Rates of selected birth defects in relation to folic acid fortification, Hawaii, 1986–2002. *Hawaii Med J* 2005;64:300, 02-5.
70. Simmons CJ, Mosley BS, Fulton-Bond CA, Hobbs CA. Birth defects in Arkansas: is folic acid fortification making a difference? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:559-64.
71. Feldkamp M, Friedrichs M, Carey JC. Decreasing prevalence of neural tube defects in Utah, 1985–2000. *Teratology* 2002;66 Suppl 1:S23-8.
72. Meyer RE, Siega-Riz AM. Socio-demographic patterns in spina bifida birth prevalence trends – North Carolina, 1995–1999. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:12-5.
73. Health Canada. Canadian Perinatal Health report, 2003. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada. 2003.
74. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003;67:919-23.
75. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986–1999. *CMAJ* 2002;167:237-40.
76. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047-8.
77. Lopez-Camelo JS, Orioli IM, da Graca Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A* 2005;135:120-5.
78. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003;123:123-8.
79. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000. *JAMA* 2004;292.
80. Public Health Agency of Canada (opublicerat, refererat i Scientific Advisory

- Committee on Nutrition (SACN)). Food Standards Agency and Department of Health. Draft report on folate and disease prevention, 2005. <http://www.sacn.gov.uk>.
81. Förekomsten av medfödda missbildningar i Sverige. En utvärdering av Missbildningsregistrets kvalitet. Stockholm, Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen; 2004.
 82. Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:378-83.
 83. Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR, Shaw GM, Erickson JD, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Genet* 1997;71:93-6.
 84. Signore C, Mills JL, Cox C, Trumble AC. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates. *Obstet Gynecol* 2005;105:757-62.
 85. Kucik J, Correa A. Trends in twinning rates in metropolitan Atlanta before and after folic acid fortification. *J Reprod Med* 2004;49:707-12.
 86. Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V, Erickson JD, Petitti DB. Food fortification with folic acid and rate of multiple births, 1994-2000. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:948-52.
 87. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet A* 2003;119:137-40.
 88. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4.
 89. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1994;330:1687-8.
 90. Mathews F, Murphy M, Wald NJ, Hackshaw A. Twinning and folic acid use. *Lancet* 1999;353:291-2.
 91. Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:790-4.
 92. Kallen B. Use of folic acid supplementation and risk for dizygotic twinning. *Early Hum Dev* 2004;80:143-51.
 93. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Ronning T, Irgens LM, Baste V, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology* 2005;16:201-5.
 94. Parazzini F, Chatenoud L, Bettoni G, Tozzi L, Turco S, Surace M, et al. Selected food intake and risk of multiple pregnancies. *Hum Reprod* 2001;16:370-3.
 95. Ericson A, Kallen B, Åberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4:63-6.
 96. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002;288:1867-73.
 97. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation:

- an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994;43:175-84.
98. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1123-8.
99. Borch K, Liedberg G. Prevalence and incidence of pernicious anemia. An evaluation for gastric screening. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:154-60.
100. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:567-71.
101. Rosen F, Nichol CA. Inhibition of the growth of an amethopterin-refractory tumor by dietary restriction of folic acid. *Cancer Res* 1962;22:495-500.
102. Bills ND, Hinrichs SH, Morgan R, Clifford AJ. Delayed tumor onset in transgenic mice fed a low-folate diet. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:332-7.
103. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. *J Nutr* 2003;133:3731S-39S.
104. Van Guelpen BV. Folate in cancer and cardiovascular disease – Prospective studies from the population based Northern Sweden Health and Disease Study. (Dissertation) Umeå University Dissertations. New Series No 1049; 2006.
105. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006;55:1461-6.
106. Khanna D, Park GS, Paulus HE, Simpson KM, Elashoff D, Cohen SB, et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2005;52:3030-8.
107. Lucock M, Yates Z. Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet* 2005;6:235-40.
108. Munoz-Moran E, Dieguez-Lucena JL, Fernandez-Arcas N, Peran-Mesa S, Reyes-Engel A. Genetic selection and folate intake during pregnancy. *Lancet* 1998;352:1120-1.
109. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000;67:986-90.
110. Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1790-5.
111. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations, 4th ed. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2004.
112. Bower C, Wald NJ. Vitamin B₁₂ deficiency and the fortification of food with folic acid. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:787-93.
113. European Commission. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on food on the tolerable upper intake level of folate; 2000.
114. Butterworth CE, Jr, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989;50:353-8.
115. Yang TL, Hung J, Caudill MA, Urrutia TF, Alamilla A, Perry CA, et al. A

- long-term controlled folate feeding study in young women supports the validity of the 1.7 multiplier in the dietary folate equivalency equation. *J Nutr* 2005;135:1139-45.
116. Becker W. Befolkningens kostvanor och näringsintag i Sverige 1989. Metod- och resultatanalys. Uppsala: Livsmedelsverket; 1994.
117. Becker W. Riksmaten 1997–98. Befolkningens kostvanor och näringsintag i Sverige. Metod- och resultatanalys. Uppsala: Livsmedelsverket; 2002.
118. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, Prentice AM. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.
119. Becker W. Ej publicerade data. Uppsala: Livsmedelsverket; 2005.
120. Mattisson I. Malmö Kost och Cancerstudien 1991–1996. Ej publicerade data. Lund; 2005.
121. Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Folate deficiency in the alcoholic – its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol* 1975;29:469-78.
122. Herbert V. Making sense of laboratory tests of folate status: folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol* 1987;26:199-207.
123. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993;57:182-9.
124. Wahlin A, Backman L, Hultdin J, Adolfsson R, Nilsson LG. Reference values for serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age. *Public Health Nutr* 2002;5:505-11.
125. Yngve A. Intake of fruit and vegetables in European children and their mothers, folate intake in Swedish children and health indicators – overweight, plasma homocysteine levels and school performance. Doctoral Thesis. Dept of Medical Nutrition. Stockholm: Karolinska Institute; 2005.
126. Johansson M, Witthoft CM, Bruce A, Jagerstad M. Study of wheat breakfast rolls fortified with folic acid. The effect on folate status in women during a 3-month intervention. *Eur J Nutr* 2002;41:279-86.
127. Ganji V, Kafai MR. Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–1994, 1999–2000, and 2001–2002. *J Nutr* 2006;136:153-8.
128. Enghardt Barbieri H, Pearson M. Livsmedelsverket. Kostvaneundersökning bland barn i åldrarna 4, 8 och 11 år (Ej publicerade data); 2005.
129. Caudill MA, Le T, Moonie SA, Esfahani ST, Cogger EA. Folate status

in women of childbearing age residing in Southern California after folic acid fortification. *J Am Coll Nutr* 2001;20:129-34.

130. Than LC, Watkins M, Daniel KL. Serum folate levels among women attending family planning clinics –

Georgia, 2000. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:4-8.

131. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptual period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:954-9.

11. Ordlista

Anencefali	Avsaknad av hjärna
Average Requirement, AR	Genomsnittsbehov
Embryonalperiod	Fosterutveckling
Encefalocele	Hjärnbräck
Fertil	Fruktbar
Folat	Vitamin i B-gruppen (tidigare B ₉)
Folsyra	Vitamin i B-gruppen (tidigare B ₉)
Hydrocefalus	Vattenskalle
Intrauterin	Belägen inne i livmodern
Kohort	Grupp
Kolon	Tjocktarm
Konfidensintervall	Statistisk term som visar skattningens precision
Kontraktur	Sammandragning, förminskning
Kranium	Skalle
Lower intake level, LI	Lägsta intagsnivå
Malign	Elakartad
Maskera	Att minska risken för att ovidkommande faktorer styr tolkningen av resultat
Metabolism	Omkastning, förvandling av ämnesomsättningen
Neuralrör	Öppen förbindelse mellan hud och centrala nervsystemet i meddellinjen på skallen eller utefter ryggraden
Neurogen dysfunktion	Störd nervfunktion
Neurologi	Läran om nervsystemet
NTD	Neuralrörsdefekter

Ortos	Ortopediskt hjälpmedel
Percentil	Varje värde av de 99 tänkbara som delar en sannolikhetsserie av 100 intervall i lika delar
Prenatal	Före födelsen
Randomiserad kontrollerad undersökning, RCT	En undersökning där deltagarna fördelas slumpmässigt mellan försöksgrupp och kontrollgrupp
Ren intermittent kateterisering, RIK	Tömning blåsan med hjälp av kateter
Recommended intake, RI	Rekommenderat intag
Shuntoperation	Avledning av hjärnans vätskesystem
Skolios	Sned rygg, krökning av ryggraden i sidled
Spina bifida	Ryggmärgsbråck
Supplementering	Kosttillsätt i tablettform
Syndrom	Flera sammanhängande sjukdomstecken som alla pekar på en viss sjukdom
Upper limit, UL	Övre gräns för intag
Ventrikulostomi	Avledning av vätska från hjärnans ventriklar

12. Projektgrupp och externa granskare

Projektgrupp

Göran Annerén

Professor i klinisk genetik, Uppsala universitet. Klinisk genetik,
Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala

Bengt Brorsson (projektledare)

Docent, SBU

Sven Cnattingius

Professor i reproduktionsepidemiologi, Karolinska Institutet.
Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik,
Karolinska Institutet, Stockholm

Christina Engström

Projektassistent, SBU

Gunilla Malm

Docent, överläkare i barnneurologi ochhabilitering.
Barnens sjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Nina Rehnqvist (biträdande projektledare)

Professor, ordförande, SBU:s styrelse

Hanna Sara Strandler

Kemist, Livsmedelsverket, Uppsala

Claes Sundelin (ordförande)

Professor emeritus i socialpediatrik, Uppsala universitet.
Barnhälsovården, Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala

Alicja Wolk

Professor i nutritionsepidemiologi, Karolinska Institutet.
Institutionen för miljömedicin/nutritionsepidemiologi, Karolinska
Institutet, Stockholm

Externa granskare

Rurik Löfmark

Överläkare, docent. Centrum för Bioetik, Karolinska Institutet,
Stockholm

Knut Rasmussen

Professor, Hjertmedisinsk avdeling UNN, Universitetssykehuset
Nord-Norge, Tromsø, Norge

Paul Uvebrant

Professor, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Stig Wall

Professor, Epidemiologi och folkhälsovetenskap, Umeå universitet, Umeå

13. Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklara-tioner avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflik-ter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ordföran-de och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar (och externa granskare) deklarerat någon form av arvoderat samband med läkemedelsindustrin eller liknande:

Projektgrupp

Göran Annerén

Missbildningsregistret, Socialstyrelsen, föredragande läkare.

Externa granskare

Rurik Löfmark, Knut Rasmussen, Paul Uvebrant och Stig Wall har deklarerat att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra bindningar/intressekonflikter.

Bilaga 1. Folaters och folsyras metabolism

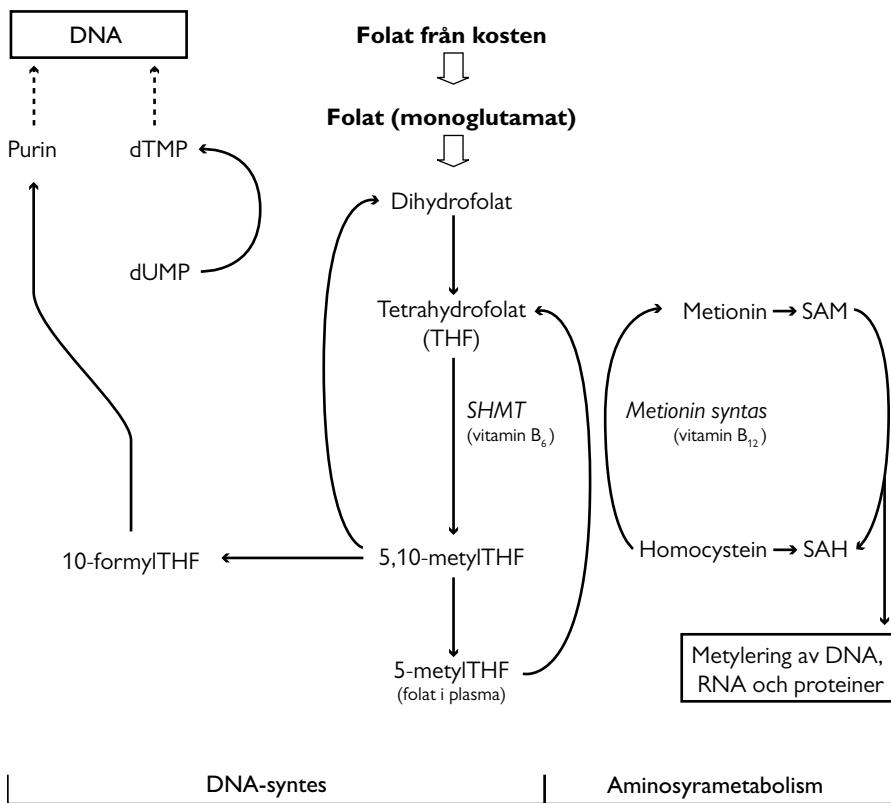
Terminologi, mått på intag och blodnivåer

Folat är ett gemensamt namn för ämnen med egenskaper som är kemiskt och näringsmässigt likvärdiga den syntetiska formen av vitaminen folsyra (pteroylglutaminsyra, PGA). Intag av folat uttrycks oftast i milligram (mg) eller mikrogram (μg) per dag. Folater i blod (serum eller röda blodkroppar) benämns vanligtvis i nanomol (nmol/liter); 1 mikrogram folat representerar 2,265 nmol.

Fysiologi och metabolism

De metaboliskt aktiva formerna av folat har reducerade (tetrahydro) pteridinringar och är bundna till flera glutaminsyremolekyler (folat polyglutamater). I samspel med vitamin B₁₂ och B₆ (Figur 1) fungerar de som koenzym i DNA-syntesen och aminosyrametabolismen (bl a vid remetylering av homocystein till metionin).

5,10-metylenTHF är den form av folat som är involverad i syntesen av nukleinsyror (purin och tymidylate, dTMP) som behövs vid DNA-syntes. 5-metylTHF är den huvusakliga formen av folat i serum och röda blodkroppar samt i lever. Folat behövs även för metylering av DNA (och RNA) och proteiner. Folatbrist leder till störd celledning, vilket får störst effekt på snabbväxande vävnader som blodkropps bildningen i benmärgen.



Förkortningar: dTMP = deoxytymidin monofosfat; dUMP = deoxyuridin monofosfat; MTHFR = 5,10-metylentetrahydrofolat reductase; SAH = S-adenosyl- homocystein; SAM = S-adenosylmetionin; SHMT = serine hydroxymetyltransferas; THF = tetrahydrofolat

Figur 1 Samspelet mellan DNA-syntes och aminosyrametabolism.

Bilaga 2. Inkluderade undersökningar av koncentration av folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra

Bilaga 2, Tabell 1

Författare
År, referens
Land

1. Syfte
2. Metod

USA: Nationellt representativa resultat

Pfeiffer
2005 [50]
USA

1. Bestämna effekten av berikning av mjöl med folsyra på folat i serum, röda blodkroppar.
2. Uppgifterna insamlades inom ramen för NHANES som görs av NCHS vid CDC

Population och urval	Resultat		
----------------------	----------	--	--

		1988–1994	1999–2000
Nationellt representativt urval av cirka 3 400 individer ≥ 3 år under 1999–2000 och 13 700 individer under 1988–1994	<i>Koncentration (geometriskt medelvärde)</i>		
	Samtliga		
	Folat i serum (nmol/L)	12,0	29,7
	Folat i röda blodkroppar (nmol/L)	398	636
	B ₁₂ i serum (pmol/L)	320	339
	Låg folat i serum (<6,8 nmol/L) (%)	16	0,5
	Kvinnor 12–49 år	20	0,8
	Låg folat i röda blodkroppar (%) (<317 nmol/L) (%)	31	3
	Kvinnor 12–49 år	38	5
	Hög folat i serum (>45,3 nmol/L) (%)	3	23
	Barn ≤ 5 år	7	43
	Äldre (≥ 60 år)	7	38
	B ₁₂ -brist (<74 pmol/L) (%)	<1	<1
	Äldre (≥ 60 år)	<1	<1
	Lågt B ₁₂ (<148 pmol/L) (%)	<1	<1
Äldre (≥ 60 år)	5	3	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare
År, referens
Land

1. Syfte
2. Metod

Dietrich
2005 [49]
USA

1. Bestämma effekten av berikning av mjöl med folsyra på folat i serum, röda blodkroppar i åldrarna 20 år och däröver.
2. Uppgifterna insamlades inom ramen för NHANES som görs av NCHS vid CDC

CDC
2002 [48]
USA

1. Bestämma effekten av berikning av mjöl med folsyra på folat i serum, röda blodkroppar hos kvinnor i åldrarna 15–44 år.
 2. Uppgifterna insamlades inom ramen för NHANES som görs av NCHS vid CDC
-

Population och urval**Resultat**

		<u>1988–1994</u>	<u>1999–2000</u>
Nationellt representativt urval av cirka 2 121 individer ≥ 20 år under 1999–2000 och 9 919 individer under 1988–1994 som inte använt supplement de senaste 30 dagarna men för vilka kostintag var känt	Koncentration (medelvärde)		
	Folat i serum (nmol/L)	11,4	26,9
	Folat i röda blodkroppar (nmol/L)	375	590
	Låg folat i serum (<7 nmol/L) (%)	26	1
	Låg folat i röda blodkroppar (<305 nmol/L) (%)	39	4
	Kvinnor 20–39 år		
	Folat i serum	10,3	26,0
	Folat i röda blodkroppar	341	556
	10:e percentilen		
	Folat i serum	4,5	13,1
	Folat i röda blodkroppar	193	341
	90:e percentilen		
	Kvinnor ≥ 60 år		
	Folat i serum	26,3	64,6
Folat i röda blodkroppar	722	1 086	
Män ≥ 60 år			
Folat i serum	24,9	48,5	
Folat i röda blodkroppar	700	945	
Nationellt representativt urval av cirka 1 700 individer 1999–2000 och jämförelse med cirka 5 500 individer under perioden 1988–1994	Kvinnor 15–44 år		
	Koncentration (median)		
	Folat i serum (ng/mL)	4,8	13,0
	(10:e percentilen; ng/mL)	2,3	6,4
	(90:e percentilen; (ng/mL)	11,7	26,1
	Folat i röda blodkroppar (ng/mL)	159,9	263,6
	(10:e percentilen; ng/mL)	92,2	166,2
	(90:e percentilen; (ng/mL)	296,6	432,6

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare
År, referens
Land

1. Syfte
2. Metod

USA: Övriga undersökningar

Lawrence
2006 [53]
Södra Kalifornien, USA

1. Studera variationen i folat i serum vid berikning: ras/etnicitet, vitaminintag och BMI.
2. Tvärsnittundersökningar

Choumenkovitch
2001 [54]
USA

1. Jämförelse av folat i röda blodkroppar före och efter berikning, med hänsynstagande till användning av B-vitaminer.
2. Tvärsnittundersökningar

Population och urval	Resultat
----------------------	----------

Population och urval	Resultat	<u>Percentil</u>	
		5:e	90:e
Gravida kvinnor (medel- ålder 28 år) (n=9 421) som besökte mödravårdscen- tral 1999 och 2000 vid 3 mottagningar inom Kaiser Permanentes medicinska program. Ej fastande	Folat i serum (ng/mL)	<u>Median</u>	
	Samtliga	19,8	10,6 32,8
	Vitaminintag		
	Regelbundet	24,0	14,5 38,7
	Inget	16,7	9,0 24,2
	Ras/etnicitet		
	Icke spanska, vita	22,1	11,9 35,8
	Svarta	17,9	9,4 28,7
BMI			
	<25,9	21,5	12,2 35,0
	≥30,0	19,5	10,5 32,3

Individer ingående i Fra- mingham Offspring Study. Provresultat från januari 1995–september 1996 jämfördes med provre- sultat från september 1997–augusti 1998. Särre- dovisning efter användning av B-vitaminer	Folat i röda blodkroppar (µg/L) (geometriskt medelvärde)	<u>1995–1996</u>	<u>1997–1998</u>
		Använde ej B-vitaminer	325
<160 µg/L (%)	5	2	
>200 µg/L (%)	87	96	
Använde B-vitaminer	548	680	
<160 µg/L (%)	2	0	
>200 µg/L (%)	97	99	

Använde inte B-vitaminer:
Urval: n=561 före och
n=354 efter berikning.
Använde B-vitaminer:
Urval: n=311 före och
n=272 efter berikning
Medelålder cirka 59 år;
48% kvinnor

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod
Lawrence 1999 [56] USA	<ol style="list-style-type: none">1. Studera om nivåerna av folat i serum förändrats sedan berikning infördes.2. Uppgifter om folat i serum enligt databas
Jacques 1999 [55] Framingham, USA	<ol style="list-style-type: none">1. Värdera effekten av berikning på folat i plasma och på nivån av homocystein (som enligt författaren är en känslig indikator på folatstatus).2. Data från 5:e och 6:e undersökningstillfällena i Framingham Offspring Study. Jämförelse av resultat från tvärsnittsundersökningar

Population och urval Resultat

		Folat i serum		
		Median µg/L	<2,7 µg/L (%)	≥20 µg/L (%)
Patienter från södra Kalifornien anslutna till Kaiser Permanente. Totalt 98				
351 prov togs under åren 1994–1998, varav 6–10% omfattade folat i serum.	1994	12,6	1,3	25,6
53% var kvinnor;	1995	12,7	1,3	24,8
<4 år 0,1%;	1996	11,7	1,3	23,4
4–11 år 0,2%;	1997	14,9	0,6	34,3
12–39 år 13%;	1998	18,7	0,3	45,3
40–59 år 31,7%;				
60–69 år 20,1% och				
≥70 år 34,9%				

		1995–1996	1997–1998
Framingham Offspring Study. Provresultat från januari 1995–september 1996 jämfördes med provresultat från september 1997–mars 1998. Särredovisning efter användning av B-vitaminer	<i>Använde ej B-vitaminer</i> Folat i plasma (ng/mL) (geometriskt medelvärde) <3 ng/mL (%) Homocystein (vid fasta) (µmol/L) Homocystein (vid fasta) >13 µmol/L (%)	4,6 22 10,1 19	10,0 2 9,4 10
Använde inte B-vitaminer: Urval: n=553 före och n=248 efter berikning. Använde B-vitaminer: Urval: n=203 före och n=102 efter berikning. Medelålder cirka 56 år; 46% kvinnor	<i>Använde B-vitaminer</i> Folat i plasma (ng/mL) (geometriskt medelvärde) <3 ng/mL (%) Homocystein (vid fasta) (µmol/L) Homocystein (vid fasta) >13 µmol/L (%)	11,7 11,7 4 7,9 4	18,9 18,9 0 8,5 8

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare
År, referens
Land

1. Syfte
2. Metod

Chile: två lokala undersökningar

Hertrampf
2003 [57]
Chile

1. Bestämma effekten av berikning av mjöl med folsyra på folat i serum, röda blodkroppar.
2. Kohortundersökning (föreperiod: oktober–december 1999; efterperiod: oktober–december 2000)

Hirsch
2002 [58]
Santiago, Chile

1. Värdera effekten av berikning med folsyra hos äldre.
 2. Mätning av folat i serum, homocystein och vitamin B₁₂ före och efter berikning
-

Population och urval**Resultat**

		<u>1999-10-12</u>	<u>2000-10-12</u>
Föreundersökningen omfattade 751 kvinnor i åldrarna 29,6±7 år, från 3 hälsocentraler i Santiago, Chile. 605 (81%) av dessa kvinnor ingick även i efterundersökningen	Koncentration (medelvärde) Folat i serum (nmol/L) Folat i röda blodkroppar (nmol/L) B ₁₂ i serum (nmol/L)	9,7 290 266	37,2 707 268
	Låg folat i serum (<3,2 nmol/L) (%) Låg folat i röda blodkroppar (<181 nmol/L) (%) Låg B ₁₂ (<148 pmol/L)	1,3 10,6 9,0	0,0 3 10,4
Undersökningen genomfördes av samma laboratorium och med samma metoder som i de amerikanska undersökningarna [48–50]			
Äldre (n=149) listade vid 3 hälsocentraler, låginkomsttagare, inbjöds via telefon. Exkluderade: de som tog vitaminsupplement, kronisk sjukdom eller kognitiv funktionsnedsättning. Slutligen medverkade 108 individer. Medelålder 74 år; 62% kvinnor	Folat i serum (nmol/L) HCY (µmol/L) Vitamin B ₁₂ (pmol/L) Hyperhomocysteinemia (%)	<u>Före</u> <u>berikning</u> 16,2 12,6 247 31	<u>6 mån efter</u> <u>berikning</u> 32,7 11,4 Oförändrat 17

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare
År, referens
Land

1. Syfte
2. Metod

Kanada, Costa Rica: lokala undersökningar

Liu
2004 [51]
Newfoundland (St Johns), Kanada

1. Att bestämma nivån av folat i blod och B₁₂-status före och efter berikning.
2. Analys av blodprov från två slumpmässiga urval

Ray
2003 [63]
Ontario och British Columbia, Kanada

1. Bestämma effekten av berikning på folatnivå i serum och B₁₂ hos kvinnor i åldrarna ≥65 år.
2. Två tvärsnittsundersökningar av blodprov som beställts av patienternas husläkare

Ray
2002 [62]
Ontario, Kanada

1. Bestämma effekten av berikning på folatnivå i röda blodkroppar hos kvinnor i barnafödande åldrar i Ontario.
2. Två tvärsnittsundersökningar av blodprov som beställts av patienternas husläkare

Population och urval**Resultat**

		<u>Före</u>	<u>Efter</u>
Kvinnor i åldrarna 19–44 år som inte tog vitaminsupplement och inte var gravida (n=204) samt personer i åldrarna 65 år och däröver (n=186) som inte diagnostiserats ha B ₁₂ -brist eller anemi och som inte tog B ₁₂ eller supplement med folsyra	(geometriska medelvärden)		
	<i>Kvinnor 19–44 år</i>		
	Folat i serum (nmol/L)	13,5	18,1
	Folat i röda blodkroppar (mol/L)	625	818
	Plasma HCY (µmol/L)	10,2	9,2
	Vitamin B ₁₂ i serum (pmol/L)	177	200
	MMA i plasma (µmol/L)	0,18	0,21
	<i>Äldre (≥65 år)</i>		
	Folat i serum (nmol/L)	14,8	23,0
	Folat i röda blodkroppar (mol/L)	745	916
Plasma HCY (µmol/L)	13,6	12,3	
Vitamin B ₁₂ i serum (pmol/L)	183	216	
MMA i plasma (µmol/L)	0,24	0,26	

	<u>1996–1997</u>	<u>1998–2000</u>
Ålder (medelvärde)	77	78
<i>Koncentration (geometriskt medelvärde)</i>		
Folat i serum (nmol/L)	14,8	24,2
B ₁₂ i serum (pmol/L)	280	300
Låg folat i serum (5:e percentilen; nmol/L)	5,3	10,0
Lågt B ₁₂ (5:e percentilen; pmol/L)	103	118

	<u>1996–1997</u>	<u>1998–2000</u>
Före berikning (januari 1996–december 1997; n=8 408) respektive efter berikning (januari 1998–december 2000; n=30 061). Ålder: 18–42 år		
<i>Koncentration (geometriskt medelvärde)</i>		
Folat i röda blodkroppar (nmol/L)	527	741
B ₁₂ i serum (pmol/L)	276	270
Låg folat i röda blodkroppar (5:e percentilen; nmol/L)	259	400
Lågt B ₁₂ (5e percentilen; pmol/L)	125	130

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 2, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod
Ray 2000 [61] Ontario, Kanada	1. Undersökning av folat- och vitamin-B-status efter införande av berikning samt den roll homocystein spelar vid bestämning av B ₁₂ -brist. 2. Retrospektiv tvärsnittsundersökning
Kapur 2001 [60] Toronto, Kanada	1. Jämförelse av nivån av folat i röda blodkroppar enligt diverse laboratorietredningar. 2. Selekterade provresultat från 1995 (n=226) jämfördes med motsvarande från 1998 (n=384)
Chen 2004 [59] Costa Rica	1. Undersöka folatstatus hos friska, icke gravida kvinnor. 2. Urvalsundersökningar före och efter införande av berikning

* Övre gräns för metoden.

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

HCY = Homocystein

L = Liter

MMA = Metylmalonsyra

NCHS = National Center for Health Statistics

NHANES = National Health and Nutrition Survey

tHcy = Totalt homocystein

Population och urval Resultat

		<u>Alla</u>	<u>Män</u>	<u>Kvinnor</u>
Konsekutiva fastepro- (n=711) för bestämning av homocystein i plasma, folat i röda blodkroppar och B ₁₂ i serum under perioden januari–september 1999 beställda av patientens husläkare och analyserade av MSD Laboratories. Uppgifter om supplemen- tering saknas	Ålder (medelvärde)	58	59	58
	tHcy (µmol/L) (m)	10,1	10,5	9,5
	5:e percentilen	3,9	4,0	3,8
	95:e percentilen	20,0	20,1	20,0
	Folat i serum (nmol/L) (m)	35,9	35,2	37,0
	5:e percentilen	19,4	16,1	20,7
	95:e percentilen	45,0	45,0	45,0
	Folat i röda blodkroppar (nmol/L) (m)	1 012	1 004	1 022
	5:e percentilen	515	500	585
	95:e percentilen	1 450	1 450	1 450
	B ₁₂ i serum (pmol/L) (m)	381	367	399
	5:e percentilen	135	133	135
	95:e percentilen	664	619	697

Kvinnor 15–45 år med normala hemoglobin- värden	Folat i röda blodkroppar (nmol/L) (m)		<u>1995</u> 517	<u>1998</u> 901
	Genomsnittlig ökning 80%			

Urval av icke gravida kvinnor i åldrarna 15–44 år. Urvalsstorlekar: före berikning: 288 och efter berikning 204 från stadsbefolkning och 300 respektive 190 från lands- bygdsbefolkning	Folatbrist i serum Stadsbefolkning Landsbygdsbefolkning	<u>Före (%)</u> 19 31,4	<u>Efter (%)</u> 2,5 11,6
--	---	-------------------------------	---------------------------------

Bilaga 3. Exkluderade undersökningar av koncentration av folat i serum och i röda blodkroppar före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra

Bilaga 3, Tabell 1

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod
Caudill 2001 [129] Södra Kalifornien, USA	1. Undersöka folatstatus hos friska, icke gravida kvinnor efter införande av berikning. 2. Tvärsnittundersökningar
Than 2002 [130] Georgia, USA	1. Försöka att identifiera vad som utmärker gravida kvinnor som, trots berikning, har en låg nivå av folat i serum. 2. Tvärsnittundersökning

NHANES = National Health and Nutrition Survey

Population och urval	Resultat		
Två urval av kvinnor i åldrarna 18–45 år. Det ena urvalet (n=85) omfattade socioekonomiskt välbeställda medan det andra urvalet (n=50) utgjordes av socioekonomiskt utsatta kvinnor. Båda urvalen kom från Södra Kalifornien. Ingen hade intagit vitamintillskott	Folat i serum (nmol/L)	<u>Välbeställda</u>	<u>Utsatta</u>
	Folat i röda blodkroppar	54	41
	(nmol/L)	1 387	1 172
	Homocystein (µmol/L)	5,2	6,1
Gravida kvinnor (n=1 059) i åldrarna 18–45 år som besökte 6 mödravårdscentraler i Georgia under perioden januari 2000–januari 2001; Urvalets sammansättning: 60% i åldrarna 18–25 år; 41% svarta; 42% p-piller; 33% rökare; 78% ogifta	Folat i serum (ng/mL) (median) (NHANES 1999–2000)	8,9 (range 1,6–164,0) 13,0)	
	Använt multivitamin föregående 2 dagar	12,3 (range 3,4–164)	
	Ej använt multivitamin föregående 2 dagar	8,3 (range 1,6–34,1)	

Bilaga 4. Inkluderade undersökningar av förekomst av NTD före och efter införande av obligatorisk berikning av mjöl med folsyra

Bilaga 4, Tabell 1

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod	Källa
USA		
Mersereau 2004 [64] USA	<ol style="list-style-type: none">1. Nationella data från USA om spina bifida och anencefali.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Data från 8 databaser i vilka även ingår uppgifter om prenatalt diagnostiserad NTD, insamlade inom ramen för ett projekt syftande till att finna fall av NTD (NTD Ascertainmet Project). Jämförelse av 2 perioder om vardera 24 månader
Williams 2002 [65] USA	<ol style="list-style-type: none">1. Nationella data från USA om spina bifida och anencefali.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Data från 24 databaser i vilka även ingår uppgifter om prenatalt diagnostiserad NTD, insamlade inom ramen för ett projekt syftande till att finna fall av NTD (NTD Ascertainmet Project) Tre perioder jämfördes (före, frivillig och vid obligatorisk berikning): Januari 1995–december 1996 jämfördes med januari 1997–september 1998 och med oktober 1998–december 1999
Williams 2005 [68] USA	<ol style="list-style-type: none">1. Nationella data från USA om skillnader i spina bifida och anencefali i 3 etniska grupper.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Data insamlade inom ramen för ett projekt syftande till att finna fall av NTD (NTD Ascertainmet Project). Tre perioder jämfördes (före, frivillig och vid obligatorisk berikning): Januari 1995–december 1996 (före); januari 1997–september 1998 (frivillig), oktober 1998–december 2002 (obligatorisk)
Mathews 2002 [66] USA	<ol style="list-style-type: none">1. Nationella data från USA om spina bifida och anencefali.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Födelsemeddelanden 1991–2001

Resultat

Skillnad i förekomst av NTD

Antalet NTD under 24 månader före berikning (1995–1996) med 24 månader efter berikning (1999–2000). Man fann en minskning från 10,6 till 7,6 fall av NTD per 10 000 levande födda, dvs med 27%

Före berikning var förekomsten av NTD 7,6, vid frivillig berikning 6,3 och vid obligatorisk berikning 5,6 per 10 000 födda. Minskningen från föreperioden till perioden med obligatorisk berikning var 26%. Minskningen var störst (40%) inom de 9 av de 24 regionerna där man infört prenatal screening

Förekomst och förändring i spina bifida (inklusive avbrutna graviditeter och avlidna foster) per 10 000 födda

	<i>Före</i>	<i>Frivillig</i>	<i>Efter</i>
Hispanic (H)	6,5	5,5	4,2
Non-H, white	5,1	4,4	3,4
Non-H, black	3,6	2,5	2,9
Minskning (berikning/före berikning) (%)			
Hispanic (H)	36		
Non-H, white	34		
Non-H, black	19		

1991 rapporterades 4,3 fall och 2001 rapporterades 2,9 fall av NTD per 10 000 födda, en minskning med 32%. Man fann en signifikant uppgång i spina bifida under perioden 1992–1995, en signifikant nedgång under perioden 1995–1998 och en stabil situation under åren 1999–2001. Utvecklingen vad gäller anencefali uppvisar en mer stabil, svagt fallande trend över perioden 1991–2001. Minskningen av NTD från 1996 till 2001 var 23%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 4, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod	Källa
Honein 2001 [67] USA	1. Nationella data från USA om spina bifida och anencefali. 2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Födelsemeddelanden för en period före berikning (oktober 1995–december 1996) och en period efter berikning (oktober 1998–december 1999)
Forrester 2005 [69] Hawaii, USA	1. Om berikning minskat förekomsten av MM i Hawaii. 2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Register över medfödda missbildningar: 1986–1996 jämfördes med 1999–2002
Simmons 2004 [70] Arkansas, USA	1. Förekomst av NTD och andra missbildningar. 2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Uppgifter enligt missbildningsregister omfattande prenatalt diagnostiserade och upp till 2 års ålder 1993–1995 jämfört med 1999–2000
Feldkamp 2002 [71] Utah, USA	1. Förekomsten av NSD i Utah 2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Register över medfödda missbildningar: tidsserie 1985–2000
Meyer 2002 [72] North Carolina, USA	1. Värdera sociodemografiska variationer i förekomst av NTD efter införande av berikning. 2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Fall av spina bifida 1995–1999 registrerade i North Carolinas missbildningsregister
Kanada		
Canadian Perinatal Health Report, 2003 Public Health Agency of Canada, 2005 [73,80]	1. Statistisk sammanställning av indikatorer på perinatal hälsa. 2. Tidsserie	Uppgifter enligt missbildningsregister

Resultat

Skillnad i förekomst av NTD

Antalet var 3,8 före och 3,1 per 10 000 efter införande av berikning. Detta motsvarar en minskning med 19%

Antal per 10 000
1986–1996: 8,8
1999–2002: 6,9

Förekomsten av NTD minskade från 10,9 till 8,2 per 10 000 födda (25%)

Under åren 1985–2000 registrerades sammanlagt 551 fall av NTD. Man konstaterar en statistiskt säkerställd sjunkande trend för NTD för hela perioden. Jämförelse av förekomsten av NTD mellan åren 1993–1997 och 1998–2000 visar en nedgång med 30%

Under perioden minskade förekomsten av spina bifida med 32% (från 6,2 till 4,2/10 000 levande födda. Prevalenskvoten av NTD mellan perioderna 1995–1996 och 1998–2000:
Kvinnor >30 år: 0,53
Kvinnor <25 år: 0,99
Längre utbildning: 0,57
Kortare utbildning: 0,83

Förekomsten av NTD 7,6 per 10 000 födda år 1996. År 2000 var förekomsten av NTD 5,4 per 10 000 födda, vilket, jämfört med 1991 motsvarar en nedgång med 29%. Man skriver att den påtagliga nedgången under det senaste decenniet kan bero på ökad användning av vitamintillskott, prenatal diagnostik och avbrytande av graviditeter. I ett särskilt avsnitt framhålls en rad problem som försvårar tolkningen av resultaten

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 4, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod	Källa
Liu 2004 [51] New Found- land, Kanada	<ol style="list-style-type: none">1. Att värdera effekten av berikning på NTD.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Uppgifter om levande födda och dödfödda samt graviditeter som avbrutits pga prenatal diagnos av NTD från flera källor. Man jämför perioden före rekommendation av kosttillskott (1991–1993) med perioden före berikning (1994–1997) och perioden efter berikning (1998–2001). Analysen avser 212 fall av NTD bland 64 119 graviditeter under åren 1991–2001
De Wals 2003 [74] Quebec, Kanada	<ol style="list-style-type: none">1. Att värdera effekten på förekomsten av NTD genom rekommendation att använda kosttillskott med folsyra och berikning av mjöl med folsyra i Quebec.2. Jämförelse av NTD mellan perioder	Redovisningen bygger på rapporterad dödfödhet och utskrivningsuppgifter från sjukhusen för perioden 1992–2000 och avser levande födda, dödfödda och terapeutiska aborter
Gucciardi 2002 [75] Ontario, Kanada	<ol style="list-style-type: none">1. Redovisa förekomsten av NTD i Ontario 1986–1999.2. Tidsserie och jämförelse av NTD mellan tidsperioder	Uppgifter enligt missbildningsregister kompletterat med uppgifter från sjukhusen om terapeutiska aborter
Ray 2002 [76] Ontario, Kanada	<ol style="list-style-type: none">1. Värdera effekten på ante- och postnatal förekomst av NTD i Ontario som följd av obligatorisk berikning av mjöl.2. Jämförelse av NTD mellan 2 tidsperioder	Antenatalt via UL, obduktion efter abort; postnatalt för alla nyfödda eller dödfödda minst 20 veckor gamla enligt utskrivningsuppgifter från sjukhusen

Resultat

Skillnad i förekomst av NTD

Vid jämförelse mellan perioden före rekommendation av kostintag och efter denna rekommendation var det genomsnittliga antalet NTD oförändrat. För perioden 1991–1997 var förekomsten av NTD 43,6 per 10 000 och under perioden 1998–2001 registrerades 9,6 NTD per 10 000 graviditeter, dvs en nedgång i NTD med 78%. Andelen avbrytanden var konstant efter 1994. Det kan tilläggas att antalet fall av NTD under perioden 1998–2001 sammanlagt var 19

Genomsnittet NTD var 18,9 per 10 000 åren 1992–1997 och 12,8 per 10 000 åren 1998–2000

Under åren 1986–1995 steg förekomsten av NTD med 38%, från 11,7 till 16,2 varefter den föll till 8,6 per 10 000 graviditeter år 1999, dvs med 47%. Jämförelse mellan 1986 och 1999 visar på en nedgång med 26%. Antalet födda (levande och dödfödda) med NTD minskade från 10,6 år 1986 till 5,3 per 10 000 år 1999

11,3 NTD per 10 000 kvinnor under perioden före (januari 1998–december 1997) jämfört med 5,8 NTD per 10 000 kvinnor efter berikning (januari 1998–maj 2000). Före berikning hänförde sig 65% jämfört med 61% efter berikning till antenatalt diagnostiserade NTD (prevalenskvot (före/efter) 0,52; 95% KI 0,40–0,67; $p < 0,001$)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 4, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod	Källa
Persad 2002 [46] Nova Scotia, Kanada	<ol style="list-style-type: none">1. Kartlägga förekomsten av NTD, inklusive dödfödda och aborterade, då kosttillskott med folsyra rekommenderades och efter beräkning med folsyra.2. Retrospektiv kartläggning (januari 1991–december 2000) av antal födda, antalet levande födda och dödfödda med öppna NTD samt antalet avbrutna graviditeter med NTD	Totalt antal födda och dödfödda med NTD samt aborter pga NTD enligt utskrivningsuppgifter från sjukhusen. Antalet födda i Nova Scotia minskade under perioden 1991–2000 från 11 933 till 9 549. Antalet öppna NTD minskade från 30 år 1991 till 9 år 2000

Chile, nationella resultat

Lopez-Camelo 2005 [77] Chile	<ol style="list-style-type: none">1. Att verifiera om den sjunkande förekomsten av NTD i Chile beror på beräkning med folsyra eller på en sekulär, sjunkande, trend.2. Metaanalys där varje sjukhus utgjorde ett stratum samt multivariat Poisson regression (förändring över tid, om sjukhuset deltagit eller inte, om uppgiften var extremt hög eller låg samt om uppgiften avsåg år då beräkning skett)	Register över missbildningar vid 25 sjukhus i Chile. Tidsserien omfattade 21 år. Endast ett sjukhus medverkade under hela perioden. Tre perioder ingick i analysen: (a) 1982–1989, (b) 1990–2000 samt (c) 2001–2002. Om ingen skillnad konstateras mellan period (a) och period (b) dras slutsatsen att ingen sekulär, sjunkande, trend förelåg
------------------------------------	---	---

Resultat

Skillnad i förekomst av NTD

Under perioden före rekommendation av kosttillskott och sedan detta rekommenderats var förekomsten av NTD oförändrad (25,5 per 10 000 födda perioden 1991–1994 och 26,1 under perioden 1995–1997). Efter införande av berikning (1998–2000) minskade förekomsten av NTD till 11,7 per 10 000 under (relativ risk 0,46 (95% KI 0,32, 0,66), dvs med 54%

Resultat enligt metaanalysen:

1. Antal spina bifida: (a) 9,31 per 10 000; (b) 9,32 per 10 000 respektive 4,77 per 10 000; $p_a/b=0,55$ och $p_b/c<0,001$ (sjukhusens riskkvoter var i båda jämförelserna homogena). Antal anencefalier: (a) 6,39 per 10 000; (b) 8,19 per 10 000 respektive 3,18 per 10 000; $p_a/b=0,06$ och $p_b/c=0,01$ (sjukhusens riskkvoter var i den första jämförelsen heterogena och i den andra homogena). Resultaten från regressionsanalysen likartade.
2. Ej redovisat

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 4, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	1. Syfte 2. Metod	Källa
Costa Rica		
Chen 2004 [59] Costa Rica	<ol style="list-style-type: none">1. Illustrera en möjlig effekt av berikning av mjöl på förekomsten av NTD.2. Jämförelse av förekomsten av födda med NTD 1996–1998 och 1999–2000	Uppgifter enligt missbildningsregister som omfattar 90% av alla födda
Sydamerika		
Castilla 2003 [78] Chile	<ol style="list-style-type: none">1. Att jämföra förekomsten av NTD i Chile med den i andra stater i Sydamerika.2. Jämförelse av utvecklingen av NTD, Downs syndrom och gomspalt efter att Chile infört berikning med stater som inte infört berikning. Data analyserades med Cumulative Sum Method (CUSUM)	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ett samarbete mellan sjukhus i Sydamerika); rapporten omfattar data från 49 sjukhus och avser perioden 1999–2001 (berikning inleddes i januari 2000)

KI = Konfidensintervall
MM = Metylmalonsyra
NTD = Neuralrörsdefekt
UL = Ultraljud

Resultat
Skillnad i förekomst av NTD

Antalet dödfödda eller levande födda barn med NTD minskade från 97 till 63 per 10 000

Beträffande Downs syndrom och gomspalt fann man inga säkerställda förändringar i något av länderna. Däremot fann man en säkerställd minskning (31%) av NTD i Chile ($p < 0,001$)

Bilaga 5. Inkluderade undersökningar av förekomst av tvillinggraviditet och intag av folsyra

Bilaga 5, Tabell 1

Författare
År, referens
Land

Källa
Population

Berikning av mjöl med folsyra

USA, nationellt representativ undersökning

Signore
2005 [84]
USA

Uppgifterna hämtade från National Statistics System för åren 1990–2000. Tvillingförlossning definieras som förlossning efter 20 graviditetsveckor av 2 urskiljbara foster, oavsett vitalstatus

För att undvika inflytandet av assisterad befruktning begränsades populationen till förstfödorskor i åldrarna 16–19 år, eftersom assisterad befruktning i denna grupp är i stort sett utesluten

Övriga undersökningar av berikning med folsyra

Lawrence
2004 [86]
Kaiser Foundation Health Plan,
USA

Uppgifterna hämtade från Kaiser Foundation Health Plan och omfattar alla kvinnor som födde levande barn under perioden januari 1994–december 2000

Kucik, 2004
[85]
Atlanta, USA

Uppgifterna hämtade från staten Georgias vitalstatistik och omfattar kvinnor som födde levande barn under perioden 1990–2001

För att minska betydelsen av assisterad befruktning redovisas resultat för förstfödorskor i åldrarna <20 år, eftersom assisterad befruktning i denna grupp är i stort sett utesluten

Shaw
2003 [87]
Kalifornien, USA

Uppgifterna hämtade från ett urval av kaliforniska "counties" och omfattar alla levande och dödfödda barn under perioden januari 1990–december 1999

Exponering för folsyra**Resultat, antal tvillingpar**

Man antog att barn som fötts efter december 1996 hade koncipierats efter mars 1996, den månad då berikning med folsyra auktoriserades för första gången (exponerade). Barn födda före december 1996 antogs ha koncipierats innan berikning startat (oexponerade). Dvs att jämförelsen avser tvillingförekomst före jämfört med fr o m december 1996

Hypotesen var att trenderna under de två perioderna skulle vara lika (att man inte skulle se något brott i kurvan före jämfört med efter berikning)

Man fann att tvillingförekomsten var i stort sett konstant under perioden januari 1990–december 1996. För perioden efter berikning, december 1996–december 2000 fann man en liten, men statistiskt säkerställd, kontinuerlig trend i tvillingförekomst (ökning med 2,4% per år)

Med hänvisning till att man borde ha sett en avplaning av utvecklingen (när berikningen fått full effekt), avvisar man hypotesen att berikningen kan vara förklaringen. Man föreslår att ökningen kan bero på successivt ökande kvalitet i datainsamlingssystemen eller att en folatrelaterad minskning i NTD kan ha medfört förbättrad överlevnad av ett litet antal tvillingar

Berikning blev obligatorisk i januari 1998. Man antog att alla förlossningar efter den 1 oktober 1998 påverkats av berikning med folsyra

Efter exklusion av kvinnor som fått ovulationsstimulerande läkemedel fann man ingen skillnad i förekomsten av flerbörd mellan perioderna (12,7 per 1 000).
Före: 1 784 av 149 492
Efter: 953 av 75 036

Man betraktade perioden 1990–1996 som före berikning och perioden 1999–2001 som berikad

Från tabell 1 beräknades antalet tvillinggraviditeter för åldersgruppen <20 år
Före: 267 av 32 600
Efter: 103 av 14 884

Perioden januari 1990–september 1998 betraktades som före och perioden oktober 1998–december 1999 som efter berikning, dvs att efterperioden är kort

Från tabell II beräknades antalet tvillinggraviditeter för åldersgruppen <20 år
Före: 1 553 av 247 350
Efter: 187 av 31 167

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 5, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	Källa Population
---	-----------------------------

Tabletter med folsyra

Prospektiv observationsundersökning

Li, 2003 [88] Kina	Uppgifter hämtades från en befolkningsbaserad prospektiv jämförelse av risken för NTD bland kvinnor som tog respektive inte tog tabletter med folsyra prekonceptuellt
--------------------------	---

Randomiserade kontrollerade prövningar

Czeizel 1994 [89] Ungern	Kvinnor som ej tidigare fött barn med NTD och som blev gravida inom 12 månader efter att ha avbrutit kontraception. Randomiserad, 2 parallella grupper
--------------------------------	--

Kirke 1992 [37] Irland	Kvinnor som tidigare fött barn med NTD, ej var gravida men som planerade graviditet. Randomiserad, 3 parallella grupper
------------------------------	---

Mathews 1999 [90] MRC vitamin study research group, Bearbetning med avseende på tvillinggraviditeter gjord av Internationell multicenterprövning	Kvinnor som tidigare fött barn med NTD. Randomiserad, faktoriell design med 4 grupper. Rekryteringen avbröts pga övertygande stöd för att folsyra minskade risken för upprepade NTD
--	---

Övriga observationsundersökningar av folsyra i tablettform

Czeizel 2004 [91] Ungern	Befolkningsbaserat register över medfödda missbildningar som kompletterats med "friska" kontroller 1980–1996
--------------------------------	--

Exponering för folsyra**Resultat, antal tvillingpar**

Intaget av folsyra registrerades prospektivt före förlossning. Kvinnor som följde interventionen tog tabletter med 400 µg folsyra per dag. Kvinnor som inte tog "sina" tabletter utgjorde jämförelsegrupp

Ej folsyra (totalt) 748 av 114 997 (0,65%).
Folsyra (totalt) 748 av 127 018 (0,59%)

Perikonceptionellt tillskott av multivitaminer som även innehöll folsyra (800 µg) (MF) jämfördes med tillskott av enbart spårämnen (P)

MF: 46 av 2 421
P: 32 av 2 346

Enbart multivitaminer (M), enbart folsyra (F) eller multivitaminer + folsyra (MF). Dosen folsyra var 360 µg/dag

F+MF: 3 av 186
M: 1 av 95

(a) folsyra (F) (4 000 µg), (b) folsyra (4 000 µg) + vitatminer (MF), (c) enbart vitamin (M) samt (d) placebo (P)

F+MF: 7 av 593
M: 5 av 600

Enkätundersökning kring bl a användande av folsyra. Enkäten genomfördes sannolikt efter förlossning. I Ungern fanns endast en slags tablett med folsyra. Den innehöll 3 000 µg och förutsatte förskrivning. Det fanns också multivitaminer som innehöll 100–1 000 µg folsyra

Ej vitaminanvändare: 127 av 16 319
Använde folsyra före konception: 20 av 1 385

Man skriver vidare att supplement före konception användes av ett begränsat antal kvinnor. Sannolikt finns här betydande risk för selektion

Tabellen fortsätter på nästa sida

Bilaga 5, Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	Källa Population
Mathews 1999, 1998 [90,131] Storbritannien	Ett sjukhus i södra England 963 slumpmässigt utvalda graviditeter hos förstföderskor 1994–1966
Kallen, 2004 Ericson, 2001 [92,95] Sverige	Registret Medicinskt födelsemeddelande 1995–2001
Vollset 2005 [93] Norge	Registret Medicinskt födelsemeddelande 1998–2001
Parazzini 2001 [94] Italien	Fall–kontrollundersökning med syfte att belysa riskfaktorer för att få tvillingar. Man exkluderade kvinnor som tidigare burit tvillingar eller som fått barnlöshetsbehandling i samband med den aktuella graviditeten

NTD = Neuralrörsdefekt

OR = Oddskvot

Exponering för folsyra	Resultat, antal tvillingpar
För 90% av kvinnorna skedde intervjun i 14–17 graviditetsveckan. Detaljerade uppgifter om typer, varumärken och doser av kosttillskott för 3 månader före graviditeten och under graviditeten. Genomsnittsdosen före konception uppges vara 400 µg/dag	Ej vitaminanvändare (totalt) 10 av 660 (1,65%) Vitaminanvändare (totalt) 5 av 303 (1,52%)
Intervju kring användande av läkemedel vid första besöket på mödrvårdscentral. Inga detaljer om intagna doser rapporteras	Efter kontroll av ett antal potentiellt störande faktorer redovisas OR 1,71 (95% KI 1,21–2,42) avseende förekomsten av tvåäggstvillingar
Rapporten till födelseregistret fylls i efter förlossningen då även uppgifter om folsyra före och under graviditeten registreras. Vid kontroll fann man betydande underrapportering. För 45% av de kvinnor som använt folsyra saknades uppgifter om detta i registret. Inga detaljer om intagna doser rapporteras	Efter kontroll av ett antal potentiellt störande faktorer redovisas OR 1,02 (95% KI 0,85–1,24) totalt för tvillinggraviditeter; motsvarande risker var för monozygota tvillinggraviditeter OR 0,70 (95% KI 0,35–1,40) och OR 1,26 (95% KI 0,91–1,73) avseende förekomsten av dizygota tvillinggraviditeter
Exponeringen avsåg storleken på intaget av 35 olika födoämnen per vecka före befruktning (enligt intervju). Fallen utgjordes av 185 och kontrollerna av 498 kvinnor	Man fann i stort sett ingen skillnad mellan fall och kontroller i storleken på intaget av födoämnen. Dock att intaget av folat vid dizygota graviditeter var något lägre än vid monozygot graviditet och hos kontrollerna ($p < 0,05$)

Bilaga 6. Exkluderade undersökningar av förekomst av tvillinggraviditet och intag av folsyra

Bilaga 6, Tabell 1

Författare År, referens Land	Exklusionsskäl
Waller 2003 [82] Texas, USA	Ej kontrollerat för ovulationsstimulerande åtgärder
Werler 1997 [83] USA	Synnerligen retrospektiv insamling av intag av folsyra

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186.
Publicerad endast i elektronisk version på www.sbu.se
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007), nr 181
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
- Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
- Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
- Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
- Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
- Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
- Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
- Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
- Prognostiska metoder vid akut kranskärlsjukdom (1999), nr 142
- Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139

Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1+2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Störvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter (2003–2007)

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07
Implanterbar defibrillator, nr 2006-06
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07
Nedkyllning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067
Fondaparinux (Arixtra[®]) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024
Screening för bukaortaaneurysm (2003), ALERT 062
Drotrecogin alfa (Xigris[®]) vid svår sepsis (2003), ALERT 060
Transplantation av odlad hud (Apligraf[®]) vid venösa bensår (2003), ALERT 058
Imatinib (Glivec[®]) vid kronisk myeloisk leukemi (KML) (2003), ALERT 057
Cox-2-hämmande läkemedel (coxiber) (2003), ALERT 055
Tumörvaccinering (2003), ALERT 054

Lungcancerscreening med datortomografi (2003), ALERT 053
Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn (2003), ALERT 045
Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom (2003), ALERT 041
Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom (2003), ALERT 032
Akupunktur efter stroke (2003), ALERT 021
TUNA – värmebehandling med nål vid prostataförstoring (2003), ALERT 017
Genterapi (2003), ALERT 015
Titthålskirurgi vid koloncancer (2003), ALERT 004
Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke (2003), ALERT 001

Tidigare rapporter finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Rapporter på engelska

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E