

A genetika forradalma a hétköznapi orvosi gyakorlatban

Dr. Czeizel Endre,

„Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzés” Alapítvány, Budapest

A szerző a folsav és folsav-tartalmú multivitamin fejlődési rendellenességeket megelőző hatását elsősorban a magyar kettős-vak vizsgálat eredményei alapján tekinti át. A 0,8 mg folsavat tartalmazó multivitamin az anencephalia-spina bifida aperta/cystiva első előfordulásának 90%-át, a kardiovaszkuláris malformációk 50%-át, a húgyúti rendellenességek 40%-át megelőzte. Ezt követően érzékelteti az ultrahang-diagnosztika fejlődését a magzat rendellenességek kórismezésében, de felhívja a figyelmet arra a nemzetközi álláspontra, hogy a rendellenes magzatok felismerését követően a terhesség megszakítása nem tekinthető megelőzésnek. Mégis, jelenleg Magyarországon sokkal több anencephal-spina bifidás magzat kerül terhesség megszakításra, minthogy élnének az elsődleges megelőzés lehetőségével. Ezek okait is sorba veszi a szerző, felhívva a figyelmet az elsődleges megelőzést szolgáló intézkedések fontosságára.

Revolution of genetics in the medical practice This paper reviews the studies connected with folic acid and folic acid-containing multivitamin mainly on the basis of Hungarian randomized controlled and cohort controlled trial. A 0,8 mg folic acid containing multivitamin in the periconceptional period was able to prevent about 90% of first occurrence of neural-tube defects, about 50% of cardiovascular malformations and 40% obstructive defects of urinary tract by 40%. In addition the fast improvement ultrasound scanning is shown because this method can also detect anencephal-spina bifida in fetuses in general followed by the termination of pregnancy. However, it is not prevention; it is devastation of malformed fetuses (terathanasia). Nevertheless, this method is used much more frequently than the primary prevention of these defects by folic acid/multivitamin supplements. Finally the causes of this medical practice are discussed, and the necessary tasks are summarized.

BEVEZETÉS

A fejlődési rendellenességek a betegségek sajátos kategóriáját jelentik korai kezdetük és ún. defekt állapotuk miatt. Míg az idült betegségek döntő része az emberek életének második felében jelentkezik, addig a fejlődési rendellenességek már születéstől megkeserítik elszenvetői életét. Éppen ezért is tartoznak a fejlődési rendellenességek a veszületett betegségek közé, hiszen kialakulásuk még a születés előtt, a magzati életben történik. Továbbá, míg a

betegségek (pl. fertőzések eredetű kórképek) nagy részében esély van a teljes gyógyulásra, addig ez a fejlődési rendellenességek körében csak ritkán remélhető. A spina bifida aperta, vagy ajak- és szápadhasadék sebészi módszerekkel korrigálható, de azért restitutio ad integrum nem érhető el. Sőt a végtag- vagy vesehiányos rendellenességeknél még erre sincs mód. Így a fejlődési rendellenességek esetén valóban csak a megelőzés tekinthető egyetlen optimális orvosi megoldásnak

A szakemberek a fejlődési rendellenességek megelőzését tekintve sokáig szkeptikusok voltak. Egyrészt mintegy 200 fajta fejlődési rendellenességet ismerünk, ezeknek elég eltérő a kóreredete, sőt a kórokok ismeretlenek is számos fejlődés zavar esetében. Másrészt, ha értek is el részsikereket bizonyos ritka rendellenességek kivédésében (pl. a rubeola-vírus okozta fejlődési rendellenesség oltással megelőzhető), ez az újszülöttek mintegy 4%-ában várható komolyabb fejlődési rendellenességek egészét alig érintette.

A genetika forradalma az 1990-es években azután áttörést hozott néhány gyakori fejlődési rendellenesség megelőzésében, és büszkéek lehetünk arra, hogy ebben a hazai kutatásoknak oroszánrésze volt.

AZ ANENCEPHALIA-SPINA BIFIDA MEGELŐZÉSE

A fejlődési rendellenességek között az idegcső-záródási rendellenességek (anencephalia és spina bifida aperta/cystica) a gyakoriak és a legsúlyosabbak közé tartoznak. Gyakoriságuk 3 ezrelék, vagyis ha 100 000 fogantatásra/születésre számítjuk gyakoriságukat, évente mintegy 100 anencephal magzattal és 200 spina bifidás újszülötellel kell számolnunk. Az anencephalok életképtelenek, a spina bifidások pedig még a sikeres orvosi beavatkozások sorozata után is halmozottan fogyatékosok maradnak.

Az angol R. W. Smithells feltételezése szerint az idegcső-záródási rendellenességek közvetlen oka az embrióban kialakuló ideglemez idegcsővé alakulásának lelassulása, aminek kiváltója pedig bizonyos élethez szükséges mikroelemek hiánya lehet. A fogamzás körüli időszakban (egy hónappal a tervezett fogamzás előtt és két hónappal a fogamzás után) 0,36 mg folsavat tartalmazó vitaminkombinációt adtak ezért olyan nőknek, akiknek korábban volt már idegcső-záródási rendellenességgel sújtott magzata vagy újszülöttje. Az eredmények igazolták Smithells professzor váradósok gyermekeiben az NTD-k ismétlődési gyakoriságának mintegy 90%-át sikerült kivédeni [1].

Nagy hordereje miatt az Egyesült Királyság Orvosi Kutatási Tanácsa elhatározta a Smithells-vizsgálat megismétlé-

sét, mégpedig kettős-vak kutatás keretében [2]. E cikk szerzőjét felkérték az ebben történő részvételre, ezért a magyar asszonyok részesedése 41%-os volt ebben a kutatásban. Olyan nőket kellett e vizsgálatba bevonni, akiknek korábban már volt idegcső-záródásos magzata vagy újszülöttje. Azokban az asszonyokban, akik a fogamzás körüli időszakban nagy, 4 mg-os dózisu folsavat szedtek, az idegcső-záródásos rendellenességek ismétlődésének 71%-a megelőzhető volt.

Ilyen előzmények után határoztam el a magyar kettős-vak kutatás megindítását három megválaszolatlan kérdés miatt:

- Alkalmas-e ez a módszer az idegcső-záródási rendellenességek első előfordulásának a kivédésére, mivel e rendellenességeknek csak 5%-a sorolható az ismétlődő esetek közé, 95%-uk „előszőr” jelentkezik a családban, éppen ezért ezek kivédésének lenne igazán közegészségügyi jelentősége.
- Az USA Tudományos Akadémiája szerint különbséget kell tenni a folsav gyógyszerként (betegek kezelésére) és védőszerként (megelőzést céljából) történő alkalmazása között. A kettő között a határt az 1 mg jelenti. Szerintük a folsav 4 mg-ját csak gyógyszerként, elsősorban megaloblasztos anémiában szabad alkalmazni. Fontos volt ezért tisztázni, hogy az 1 mg-nál kevesebb folsavat tartalmazó készítmény képes-e az idegcső-záródási rendellenességek kivédésére.
- Minden új preventív módszer bevezetésekor nagyon fontos az esetleges mellékhatások feltárása és erre csak a kettős-vak kutatások alkalmasak.

1984. február 1-étől, korábban fejlődési rendellenességgel sújtott gyermeket nem szült nők, önkéntes jelentkezés alapján lettek alanyai e kutatásnak. 50%-uk egy új mikroelem-kombinációt magába foglaló kapszulát, míg a másik 50%-uk hatóanyagot valójában nem tartalmazó, de küllemében teljesen hasonló placebo kapszulát kapott. A mikroelem-kombináció 12 vitamint, köztük 0,8 mg folsavat, B12, B6, B2 vitamint, 3 nyomelemet és 4 ásványi sót tartalmazott. A kutatási tervnek megfelelően akkor lehetett a résztvevők toborzását befejezni, ha az idegcső-záródási rendellenesség gyakoriságában 0,01%-os szintű különbség mutatkozott a kezelt és placebo csoport között.

1991 decemberében a komputerprogram jelezte: vége a kutatásnak! Ugyanis az egyik csoportban már 6 idegcső-záródásos rendellenességben szenvedő magzat-újszülött fordult elő, míg a másikban egy sem. 5453 nő várandósságának kimenetelét tudtuk értékelni. A kód „feltörése” után kiderült, hogy az e rendellenességben szenvedők mindegyike a placebo csoportban fordult elő. Ez azt jelentette, hogy ezzel a 0,8 mg-os – tehát élettani adagú – folsavat tartalmazó multivitaminnal az idegcső-záródási rendellenességek első előfordulásának 93%-t sikerült kivédeni.

Kutatási eredményünk The New England Journal of Medicine 1992. december 24-i karácsonyi számában jelent

meg [3], és külön szerkesztőségi közleményben eredményeinket mérföldkőnek nevezték a fejlődési rendellenességek megelőzésében [4]. A világon évente ugyanis mintegy 750 ezer ilyen rendellenességgel sújtott magzat fogamzik, amelynek 90%-a e humánus és olcsó módszerrel megelőzhető lenne. E közlés után az USA közegészségügyi hatóságai meghozták nemzetközi feltűnést keltő ajánlásukat: a szakembereknek minden fogamzásra vállalkozó nőnek ajánlaniuk kell a magzatvédő-vitaminok legfontosabb komponensének, a folsavnak, vagy a folsavat tartalmazó multivitaminnak a szedését a tervezett fogamzás előtt legalább egy hónapig, majd ennek folytatását a fogamzás utáni három hónapban [5].

Nagy meglepetésünkre jelentős csökkenést tapasztalunk az összes fejlődési rendellenességek előfordulásában is [6, 7]. Míg a placebo csoportban arányuk 4,1% volt, amely megfelelt a Magyarországon várt gyakoriságnak, addig a multivitaminos csoportban arányuk 2,1%, tehát csak a fele! E csökkenés okait keresve derült ki, hogy a kardiovaszkuláris rendellenességek és a vese rendellenességek gyakorisága is 50%-kal, illetve 40%-kal csökkent e kezelés hatására, és a végtaghiányos rendellenességek is ritkábban fordultak elő. Ezzel elsőként sikerült igazolnunk, hogy e folsav-tartalmú multivitamin képes e rendellenességek megelőzésére is!

Sokszor felmerül a kérdés: Mi a jobb: folsav egyedül vagy folsav tartalmú multivitamin?

Magam inkább a folsav tartalmú multivitamin ajánlását tartom helyesnek, két okból is. Egyrészt a magzatvédő-vitaminok együttese az idegcső-záródási rendellenességek mintegy 90%-ának kivédésére képes, míg a folsavtól csak 50-70%-uk kivédését remélhetjük. E különbség magyarázata részben ismert, mivel a folsav mellett a B12, B6 és B2 is szerepet játszik a magzatvédő hatásban, éppen ezért is nevezzük ezek együttesét magzatvédő-vitaminoknak. Másrészt a négy magzatvédő-vitamint tartalmazó készítmény a szív, húgyúti és a végtaghiányos rendellenességek jelentős hányadának a megelőzésére is alkalmas. Ilyen jellegű elégséges tudományos bizonyíték csupán a folsav alkalmazásakor jelenleg még nem áll rendelkezésünkre.

AZ ANENCEPHALIA-SPINA BIFIDA ULTRAHANGOS MAGZATI DIAGNOSZTIKÁJA

Az 1970-es évektől kezdve az ultrahangos-vizsgálati technika mind nagyobb jelentőségre tett szert a szülészeti ellátásban, mivel alkalmas a magzat fejlődési korának pontos meghatározására, a méhen kívüli terhesség és az ikermagzatok felismerésére, a magzat méhen belüli pozíciójának meghatározására és sok minden másra. E sok minden más között bizonyosan legfontosabb a magzat látható fejlődési rendellenességeinek azonosítása. Az anencephal magzatokat már a várandósság 12. hete körül felismerik, míg a bőrrel nem fedett spina bifidákat a várandósság második harmadában.

E rendellenességek magzati korban történő felismerése után az e bajról tájékoztatott várandósoknak két rossz között kell dönteniük. Egyfelől megtarthatja rendellenes magzatát, de számolni kell a spina bifidás gyermekek szomorú sorsával, nevezetesen, hogy nagyszámú fájdalmas és költséges orvosi beavatkozás után is általában halmozottan fogyatékos lesz gyermekük, akiknek alsó végtagja ritkán képes a járásra, a vizelet visszatartása is megoldhatatlan stb. Másfelől élhetnek a magyar törvények adta lehetőséggel, és ilyenkor kérhetik terhességük megszakítását. Az anencephal magzatok ismeretében a várandósok 99 %-a, míg a spina bifida kórismézése után a várandósok 97%-a ezt az utat választja. Ez is keserves döntés, hiszen már beleérték magukat az anyaság csodaszép élményébe, a gyermek nevének megválasztásán gondolkodtak, meg hogy hol lesz a gyermekégy... E helyett nekik kell elszánniuk magukat magzatuk elveszejtésére.

Korábban az ún. másodlagos megelőzés fogalmi körébe soroltuk a magzati diagnosztika révén felismert, majd a nő kérésére megszakított terhességeket. Az újabb nemzetközi, így WHO állásfoglalás szerint a rendellenes-beteg magzatok életének kioltását nem lehet a megelőzés fogalmába sorolni, ez az eutanázia speciális formája, a teratanázia.

A VÁLASZTÁS FELELŐSSÉGE

Jelenleg tehát az idegcső-záródási rendellenességek orvosi megelőzésében „megoldásában” két lehetőség áll rendelkezésre. Az egyik a magzatvédő-vitaminok révén elért valódi megelőzés, a másik az ultrahang diagnosztika révén felismert rendellenes magzatok születésének megelőzése.

A két módszer hatékonysága közel azonos (90% körüli).

Az elsődleges megelőzés sokkal olcsóbb, figyelembe véve az anyai AFP és ultrahangszűrés, valamint a terhesség megszakítás költségeit.

A két eljárás morális-etikai oldala pedig össze sem hasonlítható.

Mégis sokkal gyakrabban kerül alkalmazásra a terhesség megszakítás az igazi megelőzéssel szemben. A magyarázat minden bizonnyal a magzatvédő-vitaminok fogamzás előtti alkalmazhatóságának nehézsége lehet.

Az anencephalia kialakulásának kritikus ideje a magzatban a fogamzástól számított 21. és 26. nap, míg a spina bifida aperta/cystica esetében a 23. és 28. nap között van. Ha ezt átszámítjuk az utolsó havi-vérzés első napjával kezdődő gesztációs időre, 35-40. és 37-42. gesztációs napok között alakul ki e rendellenesség két típusa.

Sajnos Magyarországon a várandósságok mintegy felét nem tervezik, ilyenkor az asszonyok a kimaradt havi-vérzés alapján, tehát a 42. gesztációs nap után eszmélnek a terhességükre. Ekkor az anencephalia-spina bifida megelőzése érdekében már késő e vitaminok szedését elkezdni, mivel ez a fejlődési rendellenesség már kialakulóban van. Mégis, a szív, húgyúti és végtag-hiányos rendellenesség kivédése érdekében még ilyenkor is érdemes elkezdni szedésüket, és ezt a terhesség 14. hetéig helyes folytatni.

A magzatvédő-vitaminokat tartalmazó készítmény szedését a tervezett fogamzás előtt legalább egy hónappal ajánlott elkezdni. Sőt, a legújabb kutatások szerint optimálisnak a fogamzást megelőző 2-3 hónapos szedésük tekinthető. Természetesen arra is érdemes gondolni, hogy a kívánt fogamzás Magyarországon 3-4 hónap alatt következik be.

A magzatvédő-vitaminok fogamzás előtti alkalmazásának feltétele a megfelelő infrastruktúra létrehozása lenne, ilyen az Optimális Családtervezési Szolgáltatás [8]. Más országokban ezt preconcepcionális gondozásnak nevezik.

A terhesség nem tervezett bekövetkezése világszerte gyakori. E társadalmi és orvosi probléma megoldására újszerű, és mint kiderült, nagyon hatékony táplálkozási megoldást eszeltek ki néhány országban. Elsőként az USA-ban, 1998. január 1-jétől kötelezővé tették a liszt-folsavval történő dúsítását. Kanada már 1998 szeptemberében követte e példát. Később Chile és újabban már 57 ország él a betegségek megelőzésének ezzel az új lehetőségével. Az eredmények csodálatosak, az USA-ban és Kanadában az idegcső-záródási rendellenességek gyakoriságát sikerült 30-60%-kal redukálni. Kanadában már érzékelték a szív fejlődési rendellenességeinek csökkenő számát is.

Magyarországon a kenyér magzatvédő-vitaminos dúsításával 1998-ban próbálkoztunk meg [9]. A kenyér mellett azért döntöttünk, mivel a magyar „kenyérevő”, és akkor mainink többsége még nem rendelkezett a liszt vitaminos dúsításához szükséges magas szintű technológiával. Ez a fakultatív „Táltos kenyér” program azonban nem bizonyult sikeresnek, mivel drágább volt a többi kenyérnél, és a szegényebb emberek elsősorban az ár alapján vásárolnak kenyeret. A „Táltos kenyér” megismertetésére: „reklámozására” pedig nem jutott pénz, ezért az emberek döntő többsége nem is tudott róla.

2002-ben a malomipar hazai szakembereinek egy része szabadalm alapján elhatározta a liszt dúsítását magzatvédő-vitaminokkal [10]. Nagyon jó lenne, ha a fogamzó-képes nők a Czevita lisztet fogyasztanák, mivel akkor még a váratlanul bekövetkezett terhességekben is védelmet nyújtana ez a táplálékkiegészítő-kombináció bizonyos fejlődési rendellenességekkel szemben.

Nem szívesen, de leírom egy külföldön szerzett tapasztalatom. Milánóban egy nemzetközi kongresszuson vettem részt, és arról folyt a vita, hogy amikor van egy igazi megelőzés lehetőség az idegcső-záródási rendellenességek esetében, mégis miért kerül sor sokkal gyakrabban méhen belüli elpusztításukra. Este a vacsora és nem kevés italozás után, az egyik olasz kolléga visszatért az előadásomban felvetett és itt is megfogalmazott kérdésekre. Azt mondta, naiv vagyok, gondoljam meg mennyivel jövedelmezőbb számúra a magzati diagnosztika és következményei, mint a folsav ajánlása...

Összefoglalásképpen tehát megállapítható, hogy a magzatvédő-vitaminok áttörést hoztak bizonyos fejlődési rendellenességek, elsősorban az anencephalia-spina bifida elsődleges megelőzésében. Így nem csoda, hogy a közegészségügyi nemzetközi bizottsága ezt az utóbbi 25 év öt legna-

gyobb felfedezése egyikének nyilvánította. Ha sikerülne ezt az egyszerű, olcsó és humánus módszert széles körben alkalmazni hazánkban, akkor Semmelweishez méltó tettet hajtanánk végre. Ő megmentette a szülőanyák életét, mi megvédehetjük a magzatok egészségét.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ: Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report, Lancet 1989; 2: 498-499.
- [2] MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study, Lancet 1991; 338: 131-137.
- [3] Czeizel AE, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, N Engl J Med 1992; 327: 1832-1835.
- [4] Rosenberg IH: Folic acid and neural-tube defects – time for action, N Engl J Med 1992; 327: 1875-1877.
- [5] CDC: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects, MMWR1992; 41: 1233-1238.
- [6] Czeizel AE: Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation, Br Med J 1993; 306: 1645-1648.
- [7] Czeizel AE: Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation, Am J Med Genet 1996; 62: 179-183.
- [8] Czeizel AE: Ten years of experience in the periconceptional care, Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 1999; 89: 43-49.
- [9] Czeizel AE, Merhala Z: Bread fortification with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 in Hungary, Lancet 1998; 352: 1225.f
- [10] Czeizel AE, Kökény M: Flour fortification with folic acid in Hungary, Br Med J 2002; 325: 391.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Czeizel Endre 1959-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1959-től az Országos Közegészségügyi Intézetben a veleszületett rendellenességek okainak kutatásával foglalkozott. 1965-ben lett az orvostudományok kandidátusa. 1973-ban kinevezték a Laboratórium, majd 1984-ben a Humángenetikai és Teratológiai Osztály főorvosává. 1978-ban nyerte el az MTA orvostudományok doktora fokozatot. 1984 és 1998 között az ENSZ Egészségügyi Világszervezete (WHO) Együttműködési Központ igazgatójaként dolgozott. 1996-ban az Eötvös Loránd Tudományegyetemen a humángenetikai PhD iskola vezetőjeként kapott címzetes egyetem ta-

nári címet. 1996-98 között a Nemzeti Egészségvédelmi Intézet főigazgatója volt, innen ment nyugdíjba. Jelenleg a „Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése” Alapítvány tudományos igazgatója. Több mint 600 angol nyelvű tudományos közleménynek, 20 angol szakkönyvnek szerzője. 1995-ben a Köztársasági elnök a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztjével, majd 2005-ben a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztjével tüntette ki. 2000-ben neki ítelték az USA-ban a Kennedy-díjat, 2002-ben megkapta az USA Fejlődési Rendellenességek Megelőzése Bizottságának díját, 2010-ben a Német Gyermekegyógyász Társaság Meinhard-von-Pfaundler díját a fejlődési rendellenességek megelőzésében elért eredményeiért.

nári címet. 1996-98 között a Nemzeti Egészségvédelmi Intézet főigazgatója volt, innen ment nyugdíjba. Jelenleg a „Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése” Alapítvány tudományos igazgatója. Több mint 600 angol nyelvű tudományos közleménynek, 20 angol szakkönyvnek szerzője. 1995-ben a Köztársasági elnök a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztjével, majd 2005-ben a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztjével tüntette ki. 2000-ben neki ítelték az USA-ban a Kennedy-díjat, 2002-ben megkapta az USA Fejlődési Rendellenességek Megelőzése Bizottságának díját, 2010-ben a Német Gyermekegyógyász Társaság Meinhard-von-Pfaundler díját a fejlődési rendellenességek megelőzésében elért eredményeiért.

IME

XI.

Kontrolling – Vezetői Eszköztár Konferencia

Időpont: 2011. december 7. (szerda)

Helyszín: Best Western Hotel Hungaria (1074 Budapest, Rákóczi út 90.)

LARIX Kiadó Kft.

1089 Budapest, Kálvária tér 3. II. 29. • Telefon / fax: 333-2434, 210-2682

ime@imeonline.hu • larix@larix.hu www.imeonline.hu • www.larix.hu

