



Preventie van spina bifida en andere neuralebuisdefecten door foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap

Huidige praktijk in Vlaanderen en beleidsaanbevelingen

K. Hoppenbrouwers, M. Roelants, C. Guérin, K. Van Leeuwen, A. Desoete, J. R. Wiersema

Samenvatting

Neuralebuisdefecten (NBD) zijn congenitale afwijkingen van het centraal zenuwstelsel die ontstaan door het onvolledig sluiten van de neurale buis binnen vier weken na de conceptie (bevruchting). *Spina bifida (open ruggetje)* is de meest voorkomende vorm van NBD. Vaak gaat de afwijking gepaard met belangrijke neurologische, motorische, orthopedische en functionele stoornissen.

Omdat aangetoond werd dat foliumzuur (een vitamine van de B-groep) een rol speelt bij het ontstaan (of althans de preventie) van NBD, geldt de aanbeveling om tijdens de zwangerschap een dagelijks supplement van 400 µg foliumzuur te voorzien, reeds van vóór de conceptie tot minimaal 12

weken erna. Hiermee zou tot 60-70% reductie van de prevalentie van NBD bereikt kunnen worden. Uit een bevraging van 2106 moeders van pasgeboren kinderen in de JOnG!-studie (dit is een onderdeel van het meerjarenprogramma van het Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin) blijkt dat de overgrote meerderheid (86,4%) van de moeders foliumzuur tijdens de zwangerschap heeft ingenomen, maar dat slechts 36,3% van de respondenten dit in overeenstemming met de aanbeveling heeft gedaan (correcte periode van innamen). Ongeplande zwangerschap en lage sociaaleconomische status van de moeder blijken risicofactoren voor niet correcte foliumzuurinnamen.

Aanbevelingen om het preventiebeleid ter zake te verbeteren worden geformuleerd.

Achtergrond

Foliumzuur is belangrijk voor de preventie van neuralebuisdefecten bij de foetus. Neuralebuisdefecten zijn congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel die ontstaan door het onvolledig sluiten van de neurale buis binnen vier weken na de conceptie (d.i. binnen zes weken na de start van de laatste maandstonden). De neurale buis is een voorloper van het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg), en een onvolledige sluiting ervan leidt, afhankelijk van de locatie van het defect, tot *anencefalie*, *encefalocoele*, of *spina bifida*.

Anencefalie of open schedel is de ernstigste vorm van neuralebuisdefect, en gaat gepaard met het ontbreken van delen van de hersenen. *Anencefalie* leidt onvermijdelijk tot doodgeboorte of vroeg neonataal overlijden van het kind. Bij *encefalocoele* is er een uitstulping van het hersenvlies met craniaal vocht en/of hersenweefsel door een opening in de schedel. De prognose varieert, na chirurgisch ingrijpen, van normaal tot ernstige multiple disfuncties. *Spina bifida* (open ruggetje) is de meest frequente vorm van neuralebuisdefect. De prognose is zeer variabel, afhankelijk van de ernst van het defect. Vaak zijn er ernstige neurologische, motorische, orthopedische en functionele stoornissen. *Spina bifida* gaat dikwijls gepaard met hydrocoele cervicalis (waterhoofd).

De epidemiologie van neuralebuisdefecten is complex, en de prevalentie van aangetaste zwangerschappen is moeilijk in te schatten wegens het optreden van spontane abortus en geïnduceerde zwangerschapsonderbreking na opsporing d.m.v. echografie, triplettest of vruchtwaterpunctie (Cornel et al., 1997; Den Ouden et al., 1996). De prevalentie van neuralebuisdefecten schommelde in België tijdens de voorbije 20 jaar tussen ongeveer 8 en 10 per 10000 zwangerschappen en tussen 2 en 4 per 10000 levendgeborenen. De prevalentie van *spina bifida* bedroeg ongeveer 6 tot 8 per 10000 zwangerschappen en 1 tot 4 per 10000 levendgeborenen (Gillerot, Baguette & Nelen, 2007). In de Verenigde Staten (VS) werd de prevalentie van *spina bifida* in de leeftijdsgroep 0 - 19 jaar in 2002 geschat op 3,1/10000 (Shin, Besser, Siffel et al., 2010).

De etiologie van neuralebuisdefecten is niet gekend, maar vermoedelijk spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. Het feit dat de prevalentie van neuralebuisdefecten hoger is in sommige etnische groepen, en dat het risico hoger ligt in families waar reeds eerder een geboortefwijking - of meer specifiek een geval van neuralebuisdefect - voorkwam, wijst op het belang van genetische factoren bij het ontstaan ervan. Ondanks de tientallen studies die in de loop van de voorbije 20 jaar het verband tussen specifieke gendefecten en neuralebuispathologie hebben trachten te ontrafelen, met vooral de focus op genen die direct of indirect coderen voor proteïnen die van belang zijn in het foliumzuur- en methioninemetabolisme, werd het verantwoordelijke genetische defect tot op heden nog niet volledig opgehelderd (Au et al., 2010).

Meer duidelijkheid is er over de rol van omgevingsfactoren bij het ontstaan van neuralebuisdefecten. Een lage sociaal economische status, leeftijd van de moeder

(ouder dan 40 jaar, en jonger dan 19 jaar), gewicht (obesitas) van de moeder, rangorde (zowel hogere als lagere) van het kind in het gezin, hyperthermie tijdens de vroege zwangerschap, hoge suikerspiegel (diabetes) tijdens de zwangerschap, cafeïnegebruik in het jaar vóór de zwangerschap, gebruik van sommige geneesmiddelen (onder meer anti-epileptica), en roken tijdens de zwangerschap, zijn factoren die in een groot aantal studies in wisselende mate geassocieerd werden met een verhoogd risico op neuralebuisdefecten (Kondo, Kamihira & Ozawa, 2009).

Hoewel het mechanisme nog niet geheel is blootgelegd, werd begin jaren '90 van vorige eeuw vastgesteld dat foliumzuur, een vitamine van de B-groep, een rol speelt bij het ontstaan (of althans de preventie) van neuralebuisdefecten (Medical Research Council Vitamin Study Group, 1991). Er is een duidelijk omgekeerde relatie tussen de folaatconcentratie in het plasma bij de zwangere vrouw en het risico op neuralebuisdefecten bij de foetus. Foliumzuur heeft echter een veel bredere impact op de gezondheid dan oorspronkelijk gedacht. Een laag gehalte aan foliumzuur is bijvoorbeeld ook geassocieerd met een laag geboortegewicht bij pasgeborenen, en zou ook gerelateerd zijn aan het risico op cardiovasculaire aandoeningen, en op colon- en borstkanker. Grootschalige gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn echter nodig om deze laatste gezondheidseffecten te bevestigen (Department of Health, 2000). Natuurlijke bronnen van folaten zijn onder meer lever, gist, bladgroenten, peulvruchten en sommige fruitsoorten. In realiteit komt 30% van de foliumzuurinname via onze voeding echter van granen, 30% van groenten en aardappelen, 8% van melkproducten, 7% van fruit en 6% van vlees en vleesproducten (De Bree et al., 1997). De intestinale absorptie van foliumzuur uit voedsel is echter inefficiënt in vergelijking met die van synthetisch foliumzuur. Het foliumzuur dat in supplementen en in verrijkt voedsel gebruikt wordt is pteroyl-monoglutamaat (PGA), dat als dusdanig niet in de natuur voorkomt. Het lichaam metaboliseert dit PGA tot methylfolaat, wat de normale vorm is van het vitamine die in het plasma getransporteerd wordt. Onderzoek heeft aangetoond dat dit absorptie- en biotransformatieproces verzadigd is bij een dosis PGA van maximum 400 µg. Bij hogere dosissen blijft er in verhouding tot de toegediende dosis niet-gemetaboliseerd synthetisch PGA (potentieel levenslang) in het bloed aanwezig.

Volgens internationaal geldende normen is tijdens de zwangerschap een dagelijkse inname van 400 µg foliumzuur aanbevolen om de ontwikkeling van neuralebuisdefecten bij de foetus te voorkomen. Voor een niet-zwangere volwassen vrouw zou een minimale dagelijkse inname van 200 µg volstaan. De dagelijkse inname die voor zwangere vrouwen wordt aanbevolen kan moeilijk bereikt worden met een gewone gevarieerde voeding, die voor de landen van de Europese unie op gemiddeld 168 tot 326 µg foliumzuur/dag wordt geschat. Om die reden geldt de aanbeveling tot het nemen van een dagelijks supplement van 400 µg, reeds van vóór de conceptie, tot minimaal 12 weken na de conceptie. In geval van een voorgeschiedenis van neuralebuisdefecten wordt bij een volgende zwangerschap een supplement van 4 mg/dag aanbevolen (Hoge Gezondheidsraad (HGR), 2009).

Uit meta-analyses blijkt dat het systematisch gebruik van een foliumzuursupplement potentieel leidt tot een afname in de incidentie van neuralebuisdefecten met maximum 60 à 70% (Lumley et al., 2001). Internationaal onderzoek toont echter ook dat de incidentie van neuralebuisdefecten niet in die mate afneemt in de jaren nadat een aanbeveling tot het nemen van een supplement in een bepaalde regio of land wordt geformuleerd. Mogelijks is dit omdat aanstaande moeders deze aanbevelingen niet of niet voldoende volgen (Botto et al., 2005; Boulet et al. 2009; van der Pal-De Bruin, Buitendijk, Hirasing & De Ouden, 2000). De verhoogde risico's gepaard gaande met sommige van de hoger genoemde omgevingsfactoren, zoals bv. de lage sociaaleconomische status en de leeftijd en het gewicht van de moeder, zijn ook minstens gedeeltelijk te verklaren door minder (of minder correcte) toepassing van de preventieve aanbevelingen tot foliumzuursuppletie (Au et al., 2010; Yin et al., 2010; Kondo, Kamihira & Ozawa, 2009).

Wegens het relatief beperkte succes van campagnes die foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap promoten, wordt in een aantal (voornamelijk niet Europese) landen een alternatieve strategie toegepast, waarbij bepaalde voedingsmiddelen (vooral graanproducten) verrijkt worden met foliumzuur (Botto et al., 2005; Russel, 2006; USDA, 2003). In januari 1998 werd verrijking van graanproducten verplicht in de VS. Sindsdien werden onder meer ook in Canada, Costa Rica, Chili, Zuid-Afrika, Australië en Nieuw-Zeeland verplichte verrijkingprogramma's opgezet, resulterend in een substantiële toename van de folaatconcentraties in het serum in deze populaties, en een reductie van 25% tot 50% in de prevalentie van zwangerschappen met een neuralebuisdefect. (Berry et al., 2010; National Birth Defects Prevention Network, 2010; Pfeiffer et al., 2007; Williams et al., 2002).

Inname van foliumzuur in de aanbevolen dosis van 400 µg/dag en consumptie van met foliumzuur verrijkt voedsel zou geen bewezen risico's met zich meebrengen. Het is niet waarschijnlijk, maar ook niet bewezen, dat hogere dosissen foliumzuur gepaard gaan met gezondheidsrisico's ten gevolge van de mogelijk levenslange aanwezigheid van (en dus blootstelling aan) niet-gemetaboliseerd PGA in het bloed (Lucock, 2004). Wel is bekend dat foliumzuur in hoge doses een vitamine B12 tekort kan maskeren, doordat het de anemie (bloedarmoede) corrigeert maar niet de irreversibele neurologische sequelae die door vitamine B12 tekort kunnen ontstaan. Er zijn aanwijzingen in sommige studies dat in dergelijke gevallen de neurologische klachten zelfs kunnen toenemen door de foliumzuurbehandeling, alhoewel andere studies dit tegenspreken. Vitamine B12 tekort is echter een probleem dat zich in westerse landen in hoofdzaak stelt bij oudere personen. Bovendien werden de nadelige effecten van foliumzuur enkel beschreven bij ernstige vormen van vitamine B12 deficiëntie en na inname van hoge dosissen foliumzuur (> 5 gram/dag). Op basis hiervan beschouwt de "Scientific Committee on Food" van de Europese Commissie een dosis van 1 mg foliumzuur per dag als een veilige bovengrens voor inname bij zwangeren. De dosis van 400 µg (0,4 mg) per dag, die aanbevolen wordt bij de preventie van neuralebuisdefecten, ligt hier dus nog ver onder (Eichholzer, Tönz & Zimmerman, 2006; Reynolds, 2006; Scientific Committee on Food, 2000).

Foliumzuur in hoge doses (4 mg/d) verhoogt het risico op meerlingzwangerschap (Smith, Kim & Refsum, 2008).

In deze SWVG Feiten & Cijfers beschrijven we de praktijk van foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap voor een geboortecohorte in Vlaanderen (geboren 1 mei 2008 – 30 april 2009), alsook enkele determinanten van het correct opvolgen van de aanbeveling ter zake van de HGR. Aansluitend hierbij worden aanbevelingen voor het beleid in Vlaanderen geformuleerd. Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van het Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, programma JOnG! (cohorte 0 jaar) (Grietens et al., 2010).

Materiaal en methode

Drie tot vier maanden na de bevalling werden de moeders van 3017 pasgeborenen schriftelijk bevraagd over eventuele foliumzuurinnname, en over de periode waarin het supplement werd ingenomen. Van de moeders van 2106 (69,8%) kinderen werden de ingevulde vragenlijsten ontvangen.

Het gebruik van een foliumzuursupplement, vóór en/of tijdens de zwangerschap, al dan niet onder de vorm van foliumzuurtabletten of een multivitaminepreparaat met foliumzuur, werd vastgesteld door middel van een getrapte bevraging. In eerste instantie werd nagegaan of de moeder een foliumzuursupplement heeft gebruikt, en, indien dat het geval was, wanneer ze hiermee is gestart en gestopt (antwoordmogelijkheden: "vóór de zwangerschap", "1^e, 2^e, ... 9^e maand van de zwangerschap", "na de bevalling", "weet niet"). Voor de analyse en voorstelling van deze gegevens werden de zwangerschapsmaanden eventueel gegroepeerd per trimester.

Een correcte inname van een foliumzuursupplement werd overeenkomstig de HGR- aanbeveling gedefinieerd als het gebruik van een supplement van vóór de zwangerschap (dus vóór de conceptie) tot ten minste na de derde maand (of na het eerste trimester) van de zwangerschap (HGR, 2009). Voor het berekenen van de prevalentie van een (correcte) inname werden ontbrekende antwoorden (niet ingevuld of "weet niet") niet in rekening gebracht. Het percentage moeders dat het supplement innam tijdens een bepaalde periode werd eerst berekend op het totaal aantal moeders dat de periode vermeldde op de vragenlijst, en nadien omgerekend naar de volledige steekproef door deze percentages te vermenigvuldigen met de proportie moeders die aangaf een supplement te gebruiken. Op deze manier werden de ontbrekende antwoorden op beide niveaus (gebruik van een supplement en periode) in rekening gebracht.

De relatie tussen eventuele determinanten en het gebruik van een foliumzuursupplement werd vastgesteld door middel van een beschrijvende analyse (prevalentie) en logistische regressie (significantie). Voor de beschrijvende analyse werd dezelfde wijze van berekening als voor de globale prevalentie gebruikt. Voor de logistische regressie werden de deelnemers in eerste instantie gegroepeerd in de volgende categorieën: "geen supplement", "correct gebruik", "te laat gestart", "te vroeg gestopt" of "andere".

Tabel 1: Inname van een foliumzuursupplement (tabletten of multivitaminepreparaat) naargelang de periode van de zwangerschap, als percentage van de volledige doelgroep (n = 2106)*

Start van het supplement	Stop van het supplement					totaal
	vóór de zwangerschap	1e trimester	2e trimester	3e trimester	na de geboorte	
vóór de zwangerschap	0,3	6,9	6,5	2,4	27,4	43,5
1 ^e maand	-	4,1	5,0	3,1	14,3	26,5
2 ^e maand	-	0,3	1,8	1,4	6,7	10,2
3 ^e maand	-	0,0	0,4	0,7	3,0	4,1
2 ^e trimester	-	-	0,2	0,5	1,1	1,8
3 ^e trimester	-	-	-	0,2	0,1	0,3
Geen supplement	-	-	-	-	-	13,6
Totaal	0,3	11,3	13,9	8,3	52,6	100,0

* Uitgezonderd vragenlijsten waarop deze vraag niet (n=53) of niet volledig (n=142) werd beantwoord

Tabel 2: Proportie (%) moeders die foliumzuur innamen tijdens de zwangerschap naargelang een aantal sociodemografische indicatoren

	Inname van foliumzuur tijdens de zwangerschap			
	geen	correct ¹	niet correct	periode niet gekend
Opleidingsniveau moeder ²				
< hoger secundair onderwijs (n = 221)	35,9	15,3	48,8	19,0
hoger secundair onderwijs (n = 606)*	18,0	29,8	52,2	9,1
hoger onderwijs (n = 1223)	7,7	43,0	49,3	7,1
Beroepstatus moeder ²				
betaald werk (n = 1632)*	10,2	39,9	49,9	7,2
geen betaald werk (n = 343)	29,5	16,5	54,0	17,5
Gezinsinkomen (per maand)				
< 1500 euro (n = 151)	34,3	14,0	51,7	19,9
1500 – 3000 (n = 836)*	15,9	31,4	52,7	7,5
> 3000 (n = 722)	7,2	44,8	48,0	6,5
Kansarmoede (Ikaros) (n = 96)**	46,3	8,1	45,6	27,1
Nationaliteit van de moeder bij geboorte (Ikaros)				
Belg (n = 1836)*	10,9	38,8	50,3	8,1
Niet Belg (n = 262)	33,5	17,7	48,8	16,8
Pariteit (Ikaros)				
Eerste Kind (n=1063)*	9,0	43,1	47,9	8,3
Volgend kind (n=1035)	18,2	29,3	52,5	10,1
Ongeplande zwangerschap (n = 253)**	29,7	5,5	64,8	11,5
Globale prevalentie	13,6	36,3	50,1	9,3

¹ Correcte inname = start vóór de zwangerschap, stop na het eerste trimester.

² Voor de indicatoren opleiding en beroepsstatus zijn de resultaten voor moeder en vader zeer gelijklopend.

* Verschillen t.o.v. referentiegroep (met asterisk) zijn steeds significant voor wat betreft de prevalentie van het gebruik van foliumzuur (al dan niet volgens de aanbevelingen), en voor een correct inname volgens de aanbevelingen (enkelvoudige logistische regressie, $p < 0.05$).

** De prevalentie in deze subgroep verschilt significant van de globale prevalentie.

Met enkelvoudige logistische regressie werd dan het significantieniveau van eventuele verschillen tussen groepen vastgesteld voor (i) het gebruik van een supplement, en (ii) een correcte inname van een supplement afzonderlijk. De factoren die hierbij in rekening werden gebracht zijn “opleidingsniveau van de moeder”, “beroepsstatus van de moeder”, “gezinsinkomen per maand”, “kansarmoede”, “nationaliteit van de moeder bij haar geboorte”, “pariteit” en “(on)geplande zwangerschap”.

De gegevens met betrekking tot “kansarmoede”, “pariteit” en “nationaliteit van de moeder bij haar geboorte” zijn afkomstig van de elektronische gegevensbank van Kind en Gezin (IKAROS-databank). De factor “kansarmoede” kwam tot stand op basis van zes criteria (het maandinkomen van het gezin, de arbeidssituatie van de ouders, de opleiding van de ouders, de huisvesting, de ontwikkeling van de kinderen en de gezondheid) die Kind en Gezin hanteert om kansarmoede in een gezin vast te stellen. Conform de procedure van Kind en Gezin wordt een gezin als “kansarm” beschouwd, wanneer het aan drie of meer van deze zes criteria beantwoordt. De “nationaliteit van de moeder bij haar geboorte” geldt als proxy voor de origine van de moeder.

Voor een uitgebreide beschrijving van de steekproef en de bevraging verwijzen we naar het onderzoeksrapport waarin de theoretische achtergronden, de onderzoeksopzet en het verloop van het eerste meetmoment van het onderzoek JOnG! worden beschreven (Grietens et al., 2010).

Resultaten

Op de vraag naar het gebruik van foliumzuur vóór en/of tijdens de zwangerschap antwoordden 1774 moeders positief (86,4%; 95% BI, 84,8 – 87,8%) en 279 negatief (13,6%; 95% BI, 12,1 – 15,2%) (53 moeders wisten het niet of hebben deze vraag niet beantwoord). Op 1632 vragenlijsten werd ook de periode waarin het supplement werd genomen ingevuld (Tabel 1). Hieruit blijkt dat meer dan vier op tien moeders reeds van vóór de zwangerschap een foliumzuursupplement gebruikten (of 43,3% van alle moeders), en ongeveer evenveel moeders pas startten met foliumzuurinname tijdens het eerste trimester of later (40,8%).

Slechts één op drie moeders (36,3%) startte vóór de conceptie en hield dit (zoals aanbevolen) minstens tot en met de 3^e zwangerschapsmaand vol (d.i. grijs gearceerde zone in Tabel 1).

Wanneer een supplement wordt genomen gebeurde dit door 60,9% van de gebruiksters tot na de bevalling; (d.i. 52,6% van de volledige doelgroep), en nam 34,7% (d.i. 30,0% van de volledige doelgroep) nog steeds een supplement op het ogenblik van de bevraging.

Er is een relatie tussen elk van de onderzochte sociaal economische indicatoren en zowel het gebruik als het correct gebruik van een foliumzuursupplement. De prevalentie van gebruik/correct gebruik is significant hoger bij een hogere scholingsgraad, betaald werk, een hoger gezinsinkomen, wanneer de moeder de Belgische nationaliteit heeft bij haar geboorte, en bij het eerste kind.

Ingeval de ouders voldoen aan de criteria voor kansarmoede van Kind en Gezin, ligt de prevalentie significant lager dan de globale prevalentie. Ook in geval van een ongeplande zwangerschap ligt de prevalentie van een supplementgebruik en vooral van een correct supplementgebruik zoals verwacht significant lager dan het gemiddelde (Tabel 2).

De percentages in de laatste kolom van Tabel 2 (“periode niet gekend”) zijn slechts een indicatie voor het aantal onvolledig ingevulde enquêtes, en werden niet mee opgenomen in de berekening van de prevalenties van inname, en van al dan niet correcte inname, die weergegeven zijn in de kolommen 1 tot 3.

Bespreking

Van de strategieën die wereldwijd worden aanbevolen voor de preventie van neuralebuisdefecten, met name (i) foliumzuursuppletie van vóór de conceptie tot en met minstens de derde maand van de zwangerschap of (ii) foliumzuurverrijking van bepaalde veel gebruikte voedingsstoffen, wordt in Vlaanderen (zoals in de meeste landen van de Europese regio) uitsluitend de eerste toegepast.

Een hoog bereik van correcte foliumzuursuppletie (zowel aanbevolen dagelijkse dosis als periode van gebruik) is nodig om de in de literatuur vooropgestelde cijfers van 60-70% reductie van neuralebuisdefecten te bekomen. Met een gerapporteerde prevalentie van slechts 36,3% correcte foliumzuurinname tijdens de zwangerschap wordt deze doelstelling anno 2008-2009 in Vlaanderen, volgens de cijfers van de JOnG!-studie, duidelijk niet bereikt. Alhoewel bijna 9 op 10 (86,4%) van de jonge moeders vermelden tijdens de laatste zwangerschap foliumzuur te hebben ingenomen, is 7,2% hiermee te vroeg gestopt en 40,8% te laat gestart om een maximaal preventief effect op de ontwikkeling van een neuralebuisdefect bij hun baby te bereiken. Ter vergelijking, in 2006 werd in een kleinschalige Vlaamse studie bij 90 (86,5%) van de 104 bevraagde moeders van 18 tot en met 30 jaar, en bevallen van hun eerste kindje, foliumzuurinname genoteerd, waarvan slechts 26 (25,0%) moeders dit deden volgens de richtlijnen van de HGR (vóór en tijdens de zwangerschap), 13 (12,5%) enkel vóór en 52 (50,0%) uitsluitend tijdens de zwangerschap (Eurocat, 2006; Gillerot, 2009). De recentere cijfers van de JOnG!-studie laten een vergelijkbaar hoge prevalentie van “gebruik van foliumzuur” zien, alsook een beperkte toename van “correct gebruik van foliumzuur”. Wetende dat de prevalentie van neuralebuisdefecten in België beperkt blijft tot 1 à 4 gevallen per 10000 geboorten, is de steekproef in deze JOnG!-studie te klein om een betrouwbaar verband te kunnen aantonen tussen foliumzuurinname en risico op NBD. Overigens werden noch bij de bevraging van 2106 ouders, noch in de Ikaros databank van Kind en Gezin voor de 3017 aan JOnG! deelnemende kinderen, gevallen van een NDB gesignaleerd.

De lage cijfers van “correct gebruik” zijn voor een beperkt deel toe te schrijven aan ongeplande zwangerschappen, waarbij start van foliumzuursuppletie vóór de conceptie per definitie onmogelijk is. Met slechts 12%

(253/2106) kinderen geboren uit een ongeplande zwangerschap scoort de onderzoeksgroep JOnG! echter relatief laag. Ter vergelijking, in een recente bevraging naar de seksuele gezondheid in Nederland (n=3207) werd gerapporteerd dat van alle zwangerschappen die het jaar voorafgaand aan de bevraging hadden plaatsgevonden 18,1% ongepland was (waarvan 12,3% gewenst). Hierin zitten ook de zwangerschappen vervat die door spontane of geïnduceerde zwangerschapsonderbreking niet tot een geboorte hebben geleid (Bakker et al., 2009). In de VS waren in het jaar 2001 22% van alle geboorten bij vrouwen in de leeftijdsgroep 15-44 jaar het resultaat van een ongeplande zwangerschap. De Verenigde Staten kennen in vergelijking met Vlaanderen echter verhoudingsgewijs heel wat meer zwangerschappen in de leeftijdsgroep 15-19 jaar, een leeftijd waarop het risico op ongeplande zwangerschap aanzienlijk hoger is (The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancies, 2008). In Vlaanderen is de prevalentie van correct foliumzuurgebruik dus nog voor heel wat verbetering vatbaar door het promotiebeleid toe te spitsen op de geplande zwangerschappen. Verschillende strategieën zijn hier mogelijk.

Een algemene mediacampagne in opdracht van de Nederlandse overheid heeft in 1995 tot een aanzienlijke verbetering van de kennis over foliumzuur als preventieve maatregel van neuralebuisdefecten geleid, alsook tot een significante toename van het gebruik en het correct gebruik van foliumzuur bij de doelgroep (van der Pal et al., 2000). Een langdurig effect kan van dergelijke campagnes echter niet verwacht worden; daarom moeten ze worden herhaald en aangevuld met persoonlijk contact met een hulpverlener in het kader van een preconceptieconsult (de Walle et al., 2008). De meest gangbare praktijk, ook in Vlaanderen, is de advisering door huisartsen en gynaecologen tijdens een contraceptief consult, zeker wanneer vrouwen te kennen geven een zwangerschap te overwegen (Samyn et al., 2008). Er zijn goede argumenten om de hele preconceptuele zorg een prominente plaats te geven binnen de huisartsgeneeskunde. Indien de huisarts geconfronteerd wordt met ouders die aangeven zwanger te willen worden moet, samen met aanbevelingen van bv. gezonde voeding, stoppen met alcoholgebruik en roken, het belang van foliumzuursuppletie benadrukt worden. Op die manier zit de advisering tot foliumzuurinnamming verankerd in de eerstelijnsgezondheidszorg, naast eventuele preconceptionele consulten door gynaecologen of vroedvrouwen. In verschillende studies is de effectiviteit van deze “physician-based” aanpak, onder meer in de Verenigde Staten en in China, aangetoond. Dergelijke consulten blijken een krachtige predictor voor foliumzuurgebruik in de doelgroep (de Jong-van den Berg, 2005; Robbins et al., 2005).

Probleem is echter dat via deze consulten niet alle vrouwen die een zwangerschap plannen, en niet in het minst de vrouwen die tot een risicogroep behoren, bereikt worden. Uit de studieresultaten van JOnG! blijkt dat ook in Vlaanderen (conform internationale bevindingen) het “gebruik van foliumzuur, en meer nog het “correct gebruik”, ervan significant lager ligt in specifieke subgroepen. Vooral vrouwen met een sociaaleconomisch zwakker profiel (lager opleidingsniveau, lager inkomen, kansarmoede) scoren hier aanzienlijk slechter. Met gerichte acties naar deze subgroepen is dus nog

aanzienlijke winst te boeken, zowel in termen van correcte foliumzuursuppletie en reductie van neuralebuisdefecten. Of de kosten verbonden aan foliumzuursuppletie voor sommige vrouwen een drempel zijn om de innametijd te starten en gedurende de hele aanbevolen periode vol te houden, is niet onderzocht. Volgens het Belgisch Geneesmiddelenrepertorium is in België slechts één oraal in te nemen preparaat met de gepaste dosis foliumzuur in de apotheek te verkrijgen (www.bcfli.be). Een verpakking van 60 tabletten (400 µg foliumzuur per tablet in een multivitaminepreparaat, goed voor 2 maanden behandeling) kost 23,55 euro, wat de totale prijs voor innametijdens de aanbevolen periode op ongeveer 50 euro brengt. Om de toepassing van de aanbeveling bij kwetsbare zwangeren te bevorderen, heeft Kind en Gezin in het kader van zijn prenatale werking specifieke richtlijnen tot magistrale bereiding van foliumzuur uitgewerkt. Bij behandeling met een magistrale bereiding door de apotheker zelf blijft de totale prijs immers beperkt tot minder dan 15 euro (6,6 euro per verpakking van 60 gelules, op voorwaarde van een voorschrift van een arts), wat potentieel drempelverlagend is voor sociaaleconomisch zwakkere groepen. Bovendien draagt Kind en Gezin via zijn website bij tot blijvende sensibilisering van toekomstige ouders, en kunnen jonge ouders die een volgend kindje wensen tijdens de preventieve consulten in de consultatiebureaus gewezen worden op het belang van tijdige en correcte foliumzuursuppletie.

Een alternatieve strategie, die onder meer in Nederland sinds 2004 wordt toegepast, loopt via de apotheek. Vrouwen die om een voorschrift voor een oraal contraceptivum komen, worden door hun apotheker geïnformeerd en gemotiveerd om nog vóór de eerstvolgende conceptie te starten met foliumzuursuppletie. Dit gebeurt door een sticker te kleven op elke verpakking met de boodschap “Wenst u een baby? Vraag naar foliumzuur in uw apotheek”, gekoppeld aan een brochure met meer gedetailleerde informatie. Uit een pilootstudie bleek deze werkwijze effectief te zijn. Bij vrouwen die op deze manier door hun apotheker geïnformeerd werden en die daarna hun eerste zwangerschap planden nam 62,5% foliumzuur, terwijl dit in een controlegroep zonder informatie door de apotheker slechts 30,8% bedroeg (Meijer et al., 2005). Een nog bredere aanpak verloopt bijvoorbeeld via de school en de schoolgezondheidszorg (centra voor leerlingenbegeleiding). In het kader van educatieve programma's over vruchtbaarheid en veilig vrijen kunnen alle adolescente meisjes geïnformeerd worden over het belang van correcte foliumzuursuppletie nog vóór een eerste conceptie en zwangerschap plaatsvindt.

Om de hoger genoemde beperkingen van campagnes of persoonlijk preconceptieadvies om tijdige en correcte foliumzuursuppletie met een voldoende hoog bereik ingang te doen vinden bij de doelgroep, heeft een aantal landen (voornamelijk buiten de Europese regio) gekozen voor een strategie van (verplichte) verrijking van bepaalde veel gebruikte voedingsmiddelen. Deze benadering heeft ontegensprekelijk in deze landen tot een significante daling van het aantal neuralebuisdefecten geleid. Desondanks blijkt ook deze methode haar beperkingen te hebben. Hoewel de verplichte verrijking van voedsel met foliumzuur geleid heeft tot verhoogde se-

rumfolaatconcentraties bij vrouwen tijdens de vruchtbare leeftijd, blijken vele vruchtbare vrouwen nog steeds niet de aanbevolen 400 µg foliumzuurinnname te halen. Ook dan blijft het dus nodig om een supplement in te nemen. (CDC, 2004; Nilsen et al., 2006). Vanuit dit oogpunt is te verwachten dat een combinatie van voedselverrijking en foliumzuursuppletie tot de beste resultaten zal leiden. Er is ons in de internationale literatuur echter geen publicatie bekend waarin de effectiviteit van deze gecombineerde strategie in goed opgezet onderzoek werd geëvalueerd. Anderzijds blijken meer mensen dan verwacht door voedselverrijking blootgesteld te worden aan niet-gemetaboliseerd synthetisch foliumzuur (PGA) boven de aanvaardbare dosis van 400 µg (Choumenkovitch et al., 2002). Zoals hoger vermeld zijn de gezondheidseffecten hiervan op de langere termijn nog onvoldoende onderzocht (Lucock, 2004). Dit gebrek aan zekerheid over de veiligheid op populatieniveau heeft ertoe geleid dat de meeste Europese landen (waaronder België, op advies van de Hoge Gezondheidsraad), vooralsnog niet beslist hebben tot voedselverrijking als preventieve strategie.

Aanbevelingen voor het Vlaamse beleid

Uit de cijfers van de studie JOnG! blijkt dat het advies tot foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap vrij goed wordt gevolgd in Vlaanderen, maar dat de prevalentie van de correcte toepassing ervan (in overeenstemming met de aanbevelingen van de HGR) nog erg laag is, en zeker te laag om maximaal impact te hebben op het voorkomen van neuralebuisdefecten. Bovendien ligt het correct gebruik significant lager in specifieke (vooral sociaaleconomisch zwakkere) subgroepen.

Een efficiënt beleid zal dus meerdere componenten (in combinatie) moeten omvatten:

- Herhaalde algemene publiekscampagnes, ter ondersteuning van andere (meer gerichte) maatregelen;
- Algemene gezondheidspromotie bij adolescente meisjes, bijvoorbeeld kaderend in educatieve programma's van vruchtbaarheid en contraceptie in scholen, en in het preventieve gezondheidsbeleid van de centra voor leerlingenbegeleiding;
- Informatie- en motiveringscampagnes van pilgebruiksters via de apotheek en huisarts;
- Inbedding van de aanbeveling tot foliumzuursuppletie in een globaal preconceptieadvies door de huisarts, en aanvullend hierbij individueel preconceptieadvies door gynaecoloog en/of vroedkundige; registratie van en communicatie over dit advies tussen verschillende hulpverleners;
- Specifieke initiatieven gericht op sociaaleconomisch zwakkere groepen;
- Monitoring van kennis van de aanbevelingen van foliumzuursuppletie bij (toekomstige) ouders en hulpverleners, en van de prevalentie van neuralebuisdefecten;
- Registratie van foliumzuurinnname, bijvoorbeeld via het Globaal Medisch Dossier of via specifieke bevragingen;
- Voedselverrijking kan als aanvullende optie overwogen worden, wanneer onderzoek de veiligheid van langdurige blootstelling heeft bevestigd.

Referenties

- Au, K.S., Ashley-Koch, A., & Northrup H (2010). *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16, 6-15.
- Bakker, F., de Graaf, H., de Haas, S., Kedde, H., Kruijer, H., Wijzen, C. Seksuele Gezondheid in Nederland 2009. Onderzoeksrapport in opdracht van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 6 juli 2009, Rutgers Nisso Groep, pp. 103.
- Berry, R.J., Bailey, L., Mulinare, J., & Bower, C. (2010). Folic Acid Working Group. Fortification of flour with folic acid. *Food Nutr Bull*, 31(Suppl 1), S22-35.
- Botto, L.D., Lisi, A., Robert-Gnansia, E., Erickson, J.D., Vollset, S.E., Mastroiacovo, P., Botting, B., Cocchi, G., de Vigan, C., de Walle, H., Feijoo, M., Irgens, L.M., McDonnell, B., Merlob, P., Ritvanen, A., Scarano, G., Siffel, C., Metneki, J., Stoll, C., Smithells, R., & Goujard, J. (2005). International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ*, 330, 571.
- Boulet, S.L., Gambrell, D., Shin, M., et al. (2009). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida-United States, 1995-2005. *JAMA*, 301, 2203-2204.
- Busby, A., Abramsky, L., Dolk, H., & Armstrong, B. (2005). Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *Br Med J*, 330(7491); 574-575.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004). Use of vitamins containing folic acid among women of childbearing age-United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 53, 847-50.
- Choumenkovitch, S.F., Selhub, J., Wilson, P.W., Rader, J.I., Rosenberg, I.H., & Jacques, P.F. (2002). Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr*, 132, 2792-8.
- Cornel, M.C., Leurquin, P., & de Walle, H.E.K., Staal-Schreinemachers AL, Beekhuis JR. (1997). Epidemiologie van prenatale diagnostiek en selectieve zwangerschapsafbreking vanwege foetale neuralebuisdefecten in Nederland in vergelijking met andere Europese landen. *Ned Tijdschr Geneeskunde*, 141, 2239-44.
- De Bree, A., van Dusseldorp, M., Brouwer, I.A., van het Hof, K.H., & Steegers-Theunissen, R.P. (1997). Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr*, 51(10), 643-60.
- de Jong-van den Berg, L.T., Hernandez-Diaz, S., Werler, M.M., Louik, C., Mitchell, A.A. (2005). Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 192(1), 121-128.
- Den Ouden, A.L., Hirasings, R.A., Buitendijk, S.E., De Jong-Van Den Berg, L.T.W., De Walle, H.E.K., & Cornel, M.C. (1996). Prevalentie, Klinisch Beeld en prognose van neuralebuisdefecten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskunde*, 140, 2092-2095.

- de Walle, H.E.K., & de Jong-van den Berg, L.T.W. (2008). Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol*, 64, 539-543.
- DH - Department of Health. Folic acid and the prevention of disease; Report on health and social subjects. London: 2000. Report no 50.
- Eichholzer, M., Tönz, O., & Zimmerman, R. (2006). Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*, 367, 1352-61.
- Eurocat (2006). Registratie van aangeboren afwijkingen in de Provincie Antwerpen.
- Provinciaal Instituut voor Hygiëne, 2006.
- Gillerot, Y., Baguette, A., & Nelen, V. (2009). Report on periconceptional folic acid supplementation for Belgium. In: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe (Updated version December 2009). EUROCAT Central Registry, Newtownabbey, UK (www.eurocat-network.eu).
- Grietens, H., Hoppenbrouwers, K., Desoete, A., Wiersema J-R. & Van Leeuwen, K. (2010). JOnG! Theoretische achtergronden, onderzoeksopzet en verloop van het eerste meetmoment. Steunpunt Welzijn Volksgezondheid en Gezin. Rapport. Leuven.
- Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. HGR nr. 8309, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, pp. 92-93 (http://www.health.fgov.be/HGR_CSS_brochures).
- Kondo, A., Kamihira, O., & Ozawa, H. (2009). Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention. *International Journal of Urology*, 16, 49-57.
- Lucock, M. (2004). Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ*, 328 (7433), 211-4.
- Lumley, J., Watson, L., Watson, M., & Bower, C. (2001). Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001056. DOI: 10.1002/14651858.CD001056.
- Medical Research Council Vitamin Study Group (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet*, 338, 121-38.
- Meijer, W.M., De Smit, D.J., Jurgens, R.A., & de Jong-van den Berg, L.T.W. (2005). Improved periconceptional use of folic acid after patient education in pharmacies: promising results of a pilot study in the Netherlands. *Int J Pharm Pract*, 13(1), 47-51.
- National Birth Defects Prevention Network. Neural tube defect ascertainment project 2010. Available at http://www.nbdpn.org/current/resources/ntd_fa_info.html. Accessed August 10, 2010.
- National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy. May 2008 (<http://www.thenationalcampaign.org/resources/pdf/briefly-unplanned-in-the-united-states.pdf>).
- Nilsen, R.M., Vollset, S.E., Gjessing H.K., Magnus, P., Meltzer, H.M., Haugen, M., & Ueland, P.M. (2006). Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr*, 84, 1134-41.
- Pfeiffer, C.M., Johnson, C.L., Jain, R.B., Yetley, E.A., Picciano, M.F., Rader, J.I., Fisher, K.D., Mulinare, J., & Osterloh, J.D. (2007). Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr*, 86, 718-27.
- Reynolds, E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*, 5, 949-60.
- Robbins, J.M., Cleves, M.A., Collins, H.B., Andrews, N., Smith, L.N., & Hobbs, C.A. (2005). Randomized trial of a physician-based intervention to increase the use of folic acid supplements among women. *Am J Obstet Gynecol*, 192(4), 1126-1132.
- Russell, A. (2006). The UK campaign on folic acid and flour fortification. *Cerebrospinal Fluid Res*, 3(Suppl 1), S33.
- Samyn, E., Bastiaens, H., De Sutter, A., & Van Royen, P. (2008). Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Preconceptieadvies (Gevalideerd door CEBAM onder het nummer 2008/01). *Huisarts Nu*, 37(5).
- Scientific Committee on Food. (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake level of Folate. European Commission, Health & Consumer protection directorate-general. Report SCF/CS/NUT/UPPLEV/18.
- Shin, M., Besser, L.M., Siffel, C., Kucik, J.E., Shaw, G.M., Lu, C., & Correa, A. (2010). The Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. Prevalence of Spina Bifida Among Children and Adolescents in 10 Regions in the United States. *Pediatrics Published online July 12, 2010* (doi:10.1542/peds.2009-2084).
- Smith, A.D., Kim, Y.I., & Refsum, H. (2008). Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*, 87, 517-33.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service (2003). USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16.
- van der Pal-De Bruin, K.M., Buitendijk, S.E., Hirasings, R.A., & Den Ouden, A.L. (2000). Geboorteprevalentie van neuralebuisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk.*, 144(36), 1732-1736.
- Williams, L.J., Mai, C.T., Edmonds, L.D., Shaw, G.M., Kirby, R.S., Hobbs, C.A., Sever, L.E., Miller, L.A., Meaney, F.J., & Levitt, M. (2002). Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*, 66 (1), 33-9.

Yin, Z., Xu, W., Xu, C., Zhang, S., Zheng, Y, Wang, W., & Zhou, B. (2010). A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. *Childs Nerv Syst.* DOI 10.1007/s00381010-1198-7.

Contactgegevens SWVG

U kan contact opnemen met het Steunpunt WVG via swvg@med.kuleuven.be



Vrije
Universiteit
Brussel



SWVG

Kapucijnenvoer 39
B-000 Leuven

032 16 33 70 70

swvg@med.kuleuven.be
www.steunpuntwvg.be

V.U.: Ch. Van Audenhove