



KONINKLIJKE ACADEMIE
VOOR GENEESKUNDE VAN BELGIË

Paleis der Academiën
HERTOGSSTRAAT 1 – 1000 BRUSSEL
Tel. 02/550 23 00 Fax 02/550 23 13
E-mail: academiegeneeskunde@vlaanderen.be
Website: www.academiegeneeskunde.be

ADVIES

Advies betreffende het gebruik van foliumzuur voor de conceptie en tijdens de zwangerschap*

1. Achtergrond

Algemeen wordt aanvaard dat het dagelijks gebruik van foliumzuur 400 µg van vóór de conceptie en tijdens de eerste maand van de zwangerschap, leidt tot een halvering van de kans op neuraalbuisdefecten bij een kind.

Op 16 juni 2010 werd een voorstel van resolutie betreffende het gebruik van foliumzuur voor de conceptie en tijdens de zwangerschap (Stuk 462 (2009-2010) – nr. 4) aangenomen door het Vlaams Parlement. De tekst van de resolutie is terug te vinden als bijlage 1.

Om tegemoet te komen aan de vragen van het Parlement, organiseerden de afdeling Preventie, Eerstelijns en Thuiszorg van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid en de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, op verzoek van de Vlaamse minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, een reeks vergaderingen met de verschillende betrokken actoren. De rondetafelconferentie “periconceptioneel foliumzuurgebruik”, die plaatsvond op 28 april 2011, vormde het sluitstuk van deze reeks.

Het doel van de rondetafel en dit advies, is het formuleren van conclusies met betrekking tot wetenschappelijke onderbouw, maatschappelijke en gezondheids-economische haalbaarheid en zinvolheid van verdere initiatieven rond dit thema. Bijzondere aandacht wordt daarbij geschonken aan verhoogde toegankelijkheid tot foliumzuur, sensibilisatie van de doelgroepen met aandacht voor speciale risicogroepen, mogelijkheden voor effectmeting en mogelijke bijdragen van de verschillende actoren. De conclusies en vraagstukken, die opgeworpen werden tijdens de rondetafel, dienden dan ook als uitgangspunt voor dit advies.

2. Probleemstelling in Vlaanderen

Hoppenbrouwers *et al.* (2010) beschrijven in een recente publicatie van het Steunpunt beleidsrelevant onderzoek 2007-2011 (SWVG) de huidige praktijk in Vlaanderen en zij formuleren een aantal beleidsaanbevelingen om het preventiebeleid te verbeteren (1). Hierin wordt op basis van de JOnG!-studie, waarvoor 2106 moeders van pasgeboren kinderen bevestigd werden, gesteld dat hoewel 86,4% van de moeders foliumzuur tijdens de zwangerschap heeft ingenomen, slechts 36,3% dit gedurende de correcte periode gedaan heeft. Naast het *te vroeg stoppen* (7,2%), is het *te laat starten* (40,8%) met het innemen van foliumzuur de voornaamste reden voor het niet naleven van de aanbevelingen met betrekking tot de periode van inname. Ongeplande zwangerschap en lage sociaaleconomische status van de moeder bleken risicofactoren hiervoor. De auteurs pleiten voor het verbeteren van de prevalentie van correct foliumzuurgebruik (dosis en periode) door, aan de hand van verschillende strategieën, het promotiebeleid toe te spitsen op de geplande zwangerschappen. Zij hopen dat op deze manier de

* Het advies werd voorbereid door een bijzondere commissie samengesteld uit de academieleden M. Bogaert (voorzitter), F.A. Van Assche, G. De Backer, F. Buntinx, M. Temmerman, I. Vergote, L. Maes, S. Scharpé en A. Van Steirteghem. De vaste commissie voor de uitoefening van de adviesbevoegdheid van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, samengesteld uit B. Himpens (voorzitter), A. de Kruif (algemeen secretaris), G. De Backer, D. Declerck, J. Denekens, M. Ieven, G. Laureys, L. Maes, S. Scharpé, W. Stevens, M. Temmerman en A. Van Steirteghem, keurde het advies goed op 25 juni 2011.

in de literatuur vooropgestelde 60-70% reductie van de prevalentie van neuraalbuïdefecten bereikt kan worden in Vlaanderen.

3. Internationaal beleid

Op basis van cijfermateriaal uit verschillende bronnen (2, 3, 4, 5) die het internationale foliumzuurbeleid beschrijven, kunnen enkele algemene trends waargenomen worden.

Zo werd voor de periode 1992-2007 in Europa vastgesteld dat er geen significante afname van de totale prevalentie van neuraalbuïdefecten optrad, noch in landen met, noch in landen zonder een publieke bewustmakingscampagne. Wel werd vanaf 2003 een dalende trend merkbaar in landen met een campagne. Het periconceptioneel foliumzuurgebruik bleek het hoogst in landen met officiële campagnes, zoals Nederland en Denemarken. Er bestaat echter nog steeds een belangrijke kloof tussen, enerzijds, de toename van het bewustzijn en de kennis over foliumzuur, en, anderzijds, de eigenlijke inname. Minder dan 50% van de vrouwen neemt foliumzuur periconceptioneel. Daarom is het benadrukken van de correcte periode van inname, aan de hand van preconceptiezorg, cruciaal. Verder blijft op globaal niveau een moeilijk bereikbare risicogroep aanwezig. Risicofactoren zijn onder meer jonge leeftijd, laaggeschooldheid, lage sociaaleconomische status, het behoren tot een etnische minderheid en ongeplande zwangerschap.

Bepaalde regio's met een hoog percentage aan ongeplande zwangerschappen, zoals de Verenigde Staten, Zuid-Amerika, Zuid-Afrika en Australië, voerden verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen (granen, meel) in. Sindsdien rapporteren verschillende bronnen een afname van de prevalentie van neuraalbuïdefecten van 30-50%. Toch werd reeds een afname vastgesteld voorafgaand aan deze verrijking, die onder meer toe te schrijven is aan een betere voeding, een toename van het bewustzijn, het gebruik van supplementen en een betere prenatale diagnose met meer abortussen als gevolg. Door verplichte verrijking toe te passen, worden alle vruchtbare vrouwen, inclusief deze uit de risicogroep, bereikt. Onduidelijkheid over de gezondheidsrisico's op lange termijn, de dosering en ethisch-filosofische bezwaren, hebben de invoer van deze maatregel in Europa tot nu toe verhinderd.

4. Voedselverrijking versus supplementen

Om tot een gestructureerd beleid rond periconceptioneel foliumzuurgebruik te komen, dient nader onderzoek te gebeuren, dat een antwoord kan bieden op een reeks onbeantwoorde vragen. In het bijzonder dient de boodschap inhoudelijk geconsolideerd te worden met betrekking tot de dosis en periode van inname.

De hoofddoelstelling van een dergelijk beleid is het veroorzaken van een daling van de prevalentie van neuraalbuïdefecten door middel van het bevorderen van de inname van foliumzuur. Verschillende subdoelstellingen vloeien hieruit voort. Naast een toename van de kennis over foliumzuur en het (correcte) gebruik in de totale doelgroep, dient de juiste boodschap subgroepen met een te verwachten lagere inname (lage sociaaleconomische status, allochtonen,...) te bereiken.

Om de doelstellingen te bereiken, zijn twee sporen mogelijk: enerzijds verplichte voedselverrijking en anderzijds het bevorderen van de inname van supplementen die foliumzuur bevatten. Hieronder worden beide opties besproken.

Verplichte voedselverrijking

De resolutie vermeldt dat de verrijking van basisvoedingsmiddelen geen Vlaamse bevoegdheid is. Dit is echter geen reden om deze optie bij voorbaat links te laten liggen. De Nederlandse Gezondheidsraad gaf aan de Nederlandse minister van Volksgezondheid het advies om voedsel verplicht te verrijken tot een geschatte inname van 100 µg per dag. Dit advies werd geformuleerd na de vaststelling dat met sensibiliseren en informeren over supplementen geen verdere stijging van foliumzuurinname kon worden bereikt. Deze laaggedoseerde verrijking (100 µg/dag) is bedoeld om een bodem te leggen onder het foliumzuurgehalte in het bloed van alle vruchtbare vrouwen en gaat samen met het sensibiliseren voor de correcte inname van supplementen. De Academie stelt zich vragen bij deze 100 µg/dag norm, die weinig onderbouwd en eerder arbitrair lijkt. De Nederlandse minister heeft ten andere dit advies ter verrijking niet gevolgd.

Het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV) voert momenteel een studie uit naar het effect van de toevoeging van gejodeerd zout aan brood op de jodiumstatus van de bevolking. Deze studie-opzet en de resultaten die eruit voortkomen, kunnen bruikbaar zijn om het effect van een eventuele verplichte verrijking van meel met foliumzuur te bestuderen.

Er zijn echter met betrekking tot de uitvoerbaarheid van verplichte voedselverrijking nog onbeantwoorde vragen in verband met wetenschappelijke onderbouw (na te streven dosis [ondergrens – bovengrens], al dan niet in combinatie met supplementen), maatschappelijke aanvaardbaarheid (ethische overwegingen, gezondheids-economische afweging, weerstand van de bevolking tegen overheidsmaatregelen) en ongewenste effecten (bijvoorbeeld risico's voor de gezondheid bij te hoge inname). De onderliggende mechanismen en reële causale verbanden tussen foliumzuurgehaltes in het bloed en gezondheidsrisico's vragen om opheldering.

Idealiter gebeurt een voedselconsumptiepeiling bij de bevolking om na te gaan of deze piste haalbaar is. Er dient een correct beeld verkregen te worden van het eetpatroon van verschillende bevolkingsgroepen, zodat gegarandeerd kan worden, dat alle groepen door deze maatregel bereikt worden. De Academie acht het weinig waarschijnlijk, dat verplichte voedselverrijking in de nabije toekomst gerealiseerd zal worden.

Supplementen

In vele landen wordt de optie supplement 400 µg/dag gevolgd.

Er zijn met betrekking daarmee nog een aantal onbeantwoorde vragen.

- Er is nood aan duidelijkheid in verband met de dosis-effectrelatie. Om ethische redenen is het moeilijk om dit systematisch te onderzoeken. De dosis van 400 µg/dag voor vrouwen die geen verhoogd risico op een kind met neuraalbuisdefecten vertonen, wordt nog steeds internationaal aanvaard. ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, startte op 1 januari 2011 een onderzoek naar de optimale dosis en suppletieduur.
- Wat is het verschil in gezondheidswinst, indien men start met foliumzuurinname na de conceptie, in vergelijking met foliumzuurinname vanaf het voorgeschreven tijdstip? Gezien de neurale buis reeds volledig gesloten is op de 28^e dag na de conceptie, is een beschermend effect van foliumzuur na deze periode onwaarschijnlijk.
- De beschikbaarheid van verschillende vormen van foliumzuursupplementen (monopreparaat versus combinatiepreparaat, specialiteit versus magistrale bereiding) dient verduidelijkt te worden. Het gaat daarbij bij voorkeur om preparaten die alleen foliumzuur (zonder toevoeging van andere vitaminen) bevatten. Als geneesmiddelspecialiteit is alleen foliumzuur 4 mg beschikbaar (Folavit[®]). Foliumzuur 400 µg is wel als voedingssupplement beschikbaar. Foliumzuur kan vanzelfsprekend ook magistraal worden voorgeschreven.
- Ten slotte horen de doelgroep en risicogroepen met betrekking tot (kennis over) (correcte) inname van foliumzuur concreet in kaart gebracht te worden: tienerzwangerschappen, ongeplande zwangerschappen, laaggeschoolden, kansarmen, allochtonen, pariteit, enzovoort.

5. Conclusies en implementatie

- De Academie baseerde zich voor het formuleren van haar conclusies op de prioriteiten die tijdens de rondetafel duidelijk naar voren kwamen, zonder echter haar eigen standpunten uit het oog te verliezen.
- Het is van cruciaal belang dat de **boodschap rond periconceptioneel foliumzuurgebruik uniform en op eenduidige wijze gedragen en verspreid wordt door veel verschillende actoren in een gezamenlijke en herhaaldelijke campagne**. Naast het opzetten van een planmatig uitgewerkte publiekscampagne, dienen individuele boodschappen door de betrokken actoren verspreid te worden. Dit gebeurt bij voorkeur reeds vroeg in de opleiding van meisjes via het incorporeren van de boodschap in de lessen omtrent gezondheid en seksualiteit. Het is belangrijk dat alle settings en beroepsgroepen, ook de niet-medische sector en eventueel de farmaceutische industrie, ingeschakeld worden. Boodschap en campagne dienen doelgroepgericht te zijn en maximaal geïntegreerd in de bestaande informatiekanalen voor de doelgroep (alle vruchtbare vrouwen). Zo zullen afzonderlijke methodieken en materialen noodzakelijk zijn voor specifieke risicogroepen (onder meer het vermijden van culpabilisering van kansarmen, en vertalingen voor allochtonen). Het is verder van groot belang dat de doelgroep op het juiste moment, i.e. preconceptioneel, bereikt wordt. Om dit alles te concretiseren, is het wenselijk dat dit gekoppeld wordt aan een overheidsopdracht. De oprichting van een Vlaamse werkgroep (foliumzuur-alliantie), die dit inhoudelijk begeleidt en implementeert, is prioritair. De inbreng van de Vereniging voor Spina Bifida en Hydrocephalus

en de International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus, met hun jarenlange ervaring in de problematiek, betekent een belangrijke meerwaarde.

- Het **sensibiliseren van de bevolking om gebruik te maken van een preconceceptieconsult** bij huisarts of gynaecoloog dient nader onderzocht te worden. Er zijn inderdaad een aantal financiële en organisatorische aspecten. In dit verband is de discussie in Nederland interessant, bijvoorbeeld volgend uittreksel uit het Kamerstuk 32 279-10 *Zorg rond zwangerschap en geboorte* van de Nederlandse minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 14 december 2010: “(...) Ik heb voorts besloten het *kinderwensconsult* niet breed en algemeen in te zetten, omdat ik betwijfel of de doelgroep die wij op het oog hebben hiermee wordt bereikt. Verder wil ik ook dat nader wordt onderzocht of het *kinderwensconsult* evidence based is en leidt tot een gezondere zwangerschap. Mede vanuit doelmatigheidsoverwegingen kies ik er daarom voor in 2011 en 2012 pilots met het *kinderwensconsult* uit te voeren in zowel grote steden als plattelandsgebieden. Deze pilots zullen – binnen de bestaande financiële middelen – worden uitgevoerd binnen het onderzoeksprogramma Zwangerschap en Geboorte van ZonMw. Met name de vrouwen met een kennisachterstand op het terrein van zwangerschap en geboorte wil ik hiermee bereiken. Ook deze vrouwen wil ik in de gelegenheid brengen om hun eigen verantwoordelijkheid te nemen om gezond aan een zwangerschap te beginnen. (...)”.
- De **beschikbaarheid van foliumzuur** moet voor de volledige doelgroep gegarandeerd zijn. Maatregelen voor een vlotte **toegankelijkheid** zijn onder meer het kosteloos maken van foliumzuur voor de doelgroep en het verlagen van de drempel om foliumzuur te verkrijgen, liefst door het ook buiten de apotheek en zonder voorschrift te verstrekken. Uiteraard dienen in alle gevallen kwaliteitsgaranties beschikbaar te zijn voor deze bereidingen.
- Ten slotte is een efficiënte **dataverzameling en monitoring** door middel van een nul- en effectmeting essentieel. Er is nood aan epidemiologische gegevens, die duidelijk de omvang van het probleem in Vlaanderen omschrijven. Verschillende mogelijke methoden dienen hiertoe onderzocht te worden. Naar de kennis over het belang van foliumzuur en de mate van (correcte) inname van foliumzuur kan systematisch gevraagd worden na de bevalling, terwijl de prevalentie van neuraalbuisdefecten gekoppeld kan worden aan de databank voor zeldzame ziekten in het kader van het Belgisch Plan voor Zeldzame Ziekten. Serumfoliumzuurgehaltes en biomarkers kunnen in bloedstalen gemeten worden, bijvoorbeeld verkregen op het eerste zwangerschapsconsult. Het is hoe dan ook nuttig om de verschillende bestaande databanken, registers en onderzoeksgegevens samen te brengen (Eurocat, WIV, Steunpunt WVG, SPE...).

Literatuurlijst

1. Hoppenbrouwers K, Roelants M, Guérin C, Van Leeuwen K, Desoete A, Wiersema JR. Preventie van spina bifida en andere neuralebuisdefecten door foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap. SWVG Feiten en Cijfers 3. 2010. <http://www.steunpuntwvg.be/swvg/nl/Publicaties.html>
2. IFSBH en Bayer. Act against Europe's most common birth defects. 2010. www.ifglobal.org/images/stories/100705_if_bayer_healthcare_report_may_2010.pdf
3. EUROCAT. Folic Acid Special Reports. 2003-2009. www.eurocat-network.eu/PREVENTIONAndRISKFACTORS/FolicAcid/FolicAcidSpecialReports
4. Al-Wassia H, Shah PS. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: promotion and use. Nutrition and Dietary Supplements. 2010;2:105-116.
5. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptual folic acid supplements globally. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004;111:399-408.

Bijlage 1:

stuk 462 (2009-2010) – Nr. 4
ingediend op 16 juni 2010 (2009-2010)

Voorstel van resolutie

van de heer Tom Dehaene, de dames Cindy Franssen, Vera Jans, Lies Jans en Sophie De Wit, de heer John Crombez en mevrouw Mia De Vits

betreffende het gebruik van foliumzuur voor de conceptie en tijdens de zwangerschap Tekst aangenomen door de plenaire vergadering

Het Vlaams Parlement,

– gelet op:

- 1° het decreet van 21 november 2003 betreffende het preventieve gezondheidsbeleid, in het bijzonder artikel 74 dat de Vlaamse Regering ertoe machtigt om initiatieven te nemen die zich richten tot zwangere vrouwen;
- 2° het decreet van 30 april 2004 tot oprichting van het intern verzelfstandigd agentschap met rechtspersoonlijkheid Kind en Gezin, in het bijzonder artikel 7 dat Kind en Gezin opdraagt om toekomstige ouders te informeren en te adviseren over de gezondheid van kinderen;
- 3° het Nationaal Voedings- en Gezondheidsplan 2005-2010;
- 4° het Vlaamse regeerakkoord 2009-2014 waarin de Vlaamse Regering er zich toe verbindt om verder in te zetten op een doeltreffend en doelmatig preventiebeleid;
- 5° de mededeling van de Europese Commissie van 11 november 2008 aan het Europees Parlement, de Raad, het Europees Economisch en Sociaal Comité en het Comité van de Regio's ('over zeldzame ziekten: de uitdagingen waar Europa voor staat'), waarin gesteld wordt dat "er [...] zeer weinig zeldzame ziekten [zijn] waarbij primaire preventie mogelijk is", dat "[w]aar mogelijk [...] echter primaire preventie maatregelen voor zeldzame ziekten [zullen moeten] worden genomen (bijvoorbeeld preventie van neuraalbuisdefecten door het gebruik van extra foliumzuur)" en dat "op EU-niveau onder leiding van de Commissie over maatregelen op dit gebied [zal] worden gedebatteerd om te bepalen voor welke zeldzame ziekten primaire preventie maatregelen succesvol kunnen zijn";
- 6° de vragen om uitleg van 9 februari 2010 van de heer Tom Dehaene en mevrouw Sophie De Wit tot de heer Jo Vandeuren, Vlaams minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, over het gebruik van foliumzuur naar aanleiding van de zwangerschap;
- 7° het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad 'Naar een optimaal gebruik van foliumzuur' (2008);
- 8° de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering 'preconceptieadvies', gevalideerd door CEBAM (Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine) onder nummer 2008/01;

– overwegende dat:

- 1° de neuraalbuis ontstaat in een vroeg stadium van de zwangerschap als een groef aan de rugzijde van het embryo, waaruit de hersenen en het ruggenmerg groeien, en die zich normaliter sluit in de eerste vier weken van de zwangerschap;
- 2° een neuraalbuisdefect ontstaat wanneer de neuraalbuis zich niet volledig sluit tijdens de groei van het embryo (tussen de 18e en de 30e dag na de conceptie);
- 3° een gewoon voedingspatroon het vaak niet mogelijk maakt om een optimale hoeveelheid foliumzuur te bereiken op het moment van de conceptie en tijdens de zwangerschap;
- 4° de verrijking van basisvoedingsmiddelen geen Vlaamse bevoegdheid is;
- 5° sinds twee decennia het wetenschappelijke inzicht bestaat dat de inname van foliumzuur (400 µg foliumzuur per dag) voor de conceptie en tijdens de eerste maand van de zwangerschap de kans op spina bifida (open rug) bij een kind aanzienlijk vermindert (plusminus 50%) (zie onder meer MRC Vitamin Study Research Group, 'Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study', The Lancet 1991, nr. 338, p. 131-137);
- 6° dat inzicht ook geldt voor andere neuraalbuisdefecten zoals anencefalie (fataal) en encefalokele;
- 7° een minder acuut tekort in een later stadium van de zwangerschap een groeiachterstand in utero of een deficiëntie van de folaatreserve bij de pasgeborene kan veroorzaken;
- 8° die aandoeningen een zware individuele, familiale en maatschappelijke impact hebben;
- 9° vrouwen op vruchtbare leeftijd bewust moeten worden gemaakt van het belang van een aangepaste foliumzuurinnname voor de conceptie en tijdens de zwangerschap;

10° het intern verzelfstandigd agentschap met rechtspersoonlijkheid Kind en Gezin op zijn website aanbeveelt om foliumzuur in te nemen vanaf één maand voor de geplande zwangerschap tot drie maanden na het uitblijven van de menstruatie;

11° het Vlaamse actieplan Voeding en Beweging 2009-2015 (*Parl. St. VI. Parl. 2009, nr. 112/1*) geen aandacht schenkt aan deze problematiek;

– vraagt de Vlaamse Regering:

1° met erkenning van de informerende opdracht van huisartsen en gynaecologen, met betrokkenheid van de mutualiteiten, het onderwijs en in samenwerking met de Vlaamse Vereniging voor Spina Bifida en Hydrocephalus preventieve acties op te zetten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd rond de inname van foliumzuur, en die acties aan te houden, alsook te koppelen aan een permanente effectmeting (meting van de kennis over het nut van foliumzuur, meting van het gebruik en meting van de prevalentie van spina bifida en andere neuraalbuisdefecten);

2° ervoor te zorgen dat die preventieve acties een groot bereik kennen bij vruchtbare vrouwen uit alle sociale lagen, en zo nodig een gediversifieerde methodologie te hanteren;

3° daarbij ook aandacht te besteden aan de wenselijke inname van andere voedingssupplementen (bijvoorbeeld ijzer en calcium).