



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Foliumzuur rondom de zwangerschap, gegevens in Nederland vanaf 2008

Technische rapportage

RIVM-briefrapport 2019-0203
S. ter Borg | J. Verkaik-Kloosterman



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Foliumzuur rondom de zwangerschap,
gegevens in Nederland vanaf 2008**
Technische rapportage

RIVM-briefrapport 2019-0203
S. ter Borg | J. Verkaik-Kloosterman

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0203

S. ter Borg (auteur), RIVM
J. Verkaik-Kloosterman (auteur), RIVM

Contact:

Janneke Verkaik-Kloosterman
Centrum Voeding, Preventie en Zorg\Voeding en Gezondheid
janneke.verkaik@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van 'Aanvullend onderzoek t.b.v. het verrijkingsbeleid' (V/050043/18/VB)

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Foliumzuur rondom de zwangerschap, gegevens in Nederland vanaf 2008

Foliumzuur verkleint de kans op aangeboren afwijkingen bij het ongeboren kind zoals een open ruggetje. Daarom wordt vrouwen aanbevolen om foliumzuursupplementen te slikken vanaf 4 weken voor tot 8 weken na de bevruchting.

Op basis van beschikbare data blijkt dat een groot deel van de vrouwen, dit niet doet, en dan vooral vrouwen met een lagere opleiding. Meer en actuele informatie is nodig over het gebruik van het foliumzuursupplement, de redenen waarom vrouwen het wel of niet gebruiken, en hoe vaak een open ruggetje voorkomt.

Volgens de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 krijgt circa een derde tot een kwart van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd onvoldoende foliumzuur binnen. Dit percentage is ongeveer even hoog als in de peiling van 2007-2010. Uit een studie over het gebruik van supplementen blijkt dat minder dan 40 procent van de vrouwen met een lager opleidingsniveau in 2009 foliumzuur slikt tijdens de aanbevolen periode.

Voorlichting lijkt de kennis en de bereidheid om foliumzuur te gebruiken, te vergroten. Het is onduidelijk hoeveel vrouwen met de voorlichting worden bereikt en of ze hierdoor daadwerkelijk foliumzuur zijn gaan slikken. Sinds 2008 zijn verschillende projecten opgezet om de voorlichting over het gebruik van foliumzuur te verbeteren, onder andere met speciale websites. Ook is er meer aandacht voor voorlichting over foliumzuur voor vrouwen met een lager sociaaleconomische status die zwanger willen worden.

Het aantal afwijkingen bij de geboorte is tussen 2014 en 2016 afgenomen. Het is niet duidelijk of dit komt door het beleid op foliumzuur of door een (tijdelijke) verslechterde registratie.

Kernwoorden: preconceptiezorg, foliumzuur

Synopsis

Folic acid and pregnancy, data in the Netherlands from 2008

Folic acid lessens the chance of congenital abnormalities, such as spina bifida, in the unborn child. This is why women are advised to take folic acid supplements from four weeks prior to conception until eight weeks into pregnancy.

The available data indicates that many women do not do so and that these are primarily women with a lower level of education. More and up-to-date information is needed on the use of folic acid supplements, the reasons why women do or do not take them and the incidence of spina bifida.

According to the food consumption survey 2012-2016, the folic acid intake of approximately a quarter to a third of women of childbearing age is inadequate. This percentage is similar to the previous survey from 2007-2010. A study carried out on the use of supplements shows that less than 40 percent of women with a lower level of education used folic acid supplements during the recommended period, in 2009.

Providing information does appear to increase know-how and the willingness of women to take folic acid supplements. The number of women this information reaches is unclear, as well as the effect on the actual folic acid supplement use. Since 2008, various projects have been set up with special websites, among other things, to improve knowledge regarding the use of folic acid. There has also been a greater focus on information about folic acid for women with a lower socio-economic status who want to become pregnant.

The number of birth defects decreased between 2014 and 2016. It is not clear whether this is because of the folic acid policy or poorer registration (temporary or otherwise).

Keywords: preconception care, folic acid

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Introductie — 11

1.1 Leeswijzer — 11

2 Advies van de Gezondheidsraad uit 2008 ten aanzien van foliumzuursuppletie en -verrijking — 13

2.1 Suppletie-advies — 13

2.2 Advies voor verrijking — 13

3 Voedingsnormen — 15

3.1 Gemiddelde behoeften en aanbevolen hoeveelheden — 15

3.2 Aanvaardbare bovengrenzen — 16

4 De huidige aanpak: voorlichting en vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen — 19

4.1 Verschillende vormen van foliumzuurvoorlichting — 19

4.1.1 Preconceptiezorg — 19

4.1.2 Folder 'Zwanger' — 19

4.1.3 Websites — 20

4.1.4 E-health programma — 21

4.2 Foliumzuurverrijking van voedingsmiddelen — 21

4.2.1 Wet- en regelgeving — 21

4.2.2 Voedingsmiddelen verrijkt met foliumzuur op de Nederlandse markt — 22

4.3 Foliumzuur in voedingssupplementen — 24

5 De effecten van het beleid op foliumzuurinname, -supplement gebruik en aangeboren afwijkingen in Nederland — 27

5.1 Foliumzuurinname, -status en -supplementgebruik — 27

5.1.1 Foliumzuurinname en -supplementgebruik van de algemene bevolking (VCP 2012-2016) — 27

5.1.2 Aanvullende informatie foliumzuurinname en -status rondom de zwangerschap en bij jonge kinderen — 29

5.1.3 Foliumzuurkennis en -gebruik rondom de zwangerschap — 46

5.1.4 Foliumzuursuppletie en de prevalentie van geboortefwijking — 47

6 Beleid en de effecten in het buitenland — 51

6.1 Foliumzuurbeleid en effecten op geboortefwijkingen in Europa — 51

6.1.1 Aanbevelingen — 51

6.1.2 Foliumzuursupplementgebruik — 57

6.1.3 Voorlichtingscampagnes — 58

6.1.4 Geboortefwijkingen — 60

6.2 Foliumzuurbeleid en effect op geboortefwijkingen in landen buiten Europa met verplichte verrijking — 61

7 Projecten om het foliumzuurgebruik te stimuleren — 65

8 Conclusie — 71

Referenties – 75

Bijlage 1. Duits scenario analyse voor de verrijking van voedingsmiddelen – 85

Bijlage 2. Foliumzuur suppletieadvies, verrijkingsbeleid en de prevalentie van geboortefwijkingen in het buitenland – 91

Verenigde Staten – 91

Canada – 94

Chili – 95

Nieuw Zeeland – 95

Australië – 96

Bijlage 3. Kennisnetwerk geboortezorg – 97

Samenvatting

Foliumzuur is belangrijk voor de ontwikkeling van het ongeboren kind. Om het risico op aangeboren afwijkingen zoals een open ruggetje te verlagen, wordt aanbevolen om foliumzuursupplementen te slikken vanaf 4 weken voor tot 8 weken na de conceptie. In 2008 verscheen het adviesrapport 'Naar een optimaal gebruik van foliumzuur' van de Gezondheidsraad. In dat rapport adviseerde de Gezondheidsraad om de voorlichting over foliumzuurgebruik rond het zwanger worden uit te breiden en om het verrijken van voedingsmiddelen met foliumzuur te overwegen. Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd om een overzicht te maken van de nieuwe ontwikkelingen en inzichten die verschenen zijn sinds 2008 over foliumzuur rondom de zwangerschap. Op basis van wetenschappelijke en 'grijze' literatuur is nagegaan welke ontwikkelingen er zijn geweest op het gebied van de voedingsnormen, foliumzuurinnname, -status en -supplementgebruik. Daarnaast wordt er inzicht gegeven in initiatieven op het gebied van foliumzuurvoorlichting, verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur, foliumzuurbeleid in het buitenland en de prevalentie van aangeboren afwijkingen.

De voedingsnormen voor foliumzuur zijn sinds 2008 niet veranderd. Momenteel worden de voedingsnormen voor zwangere en lacterende vrouwen en jonge kinderen herzien door de Gezondheidsraad. Op basis van de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 heeft circa een derde tot een kwart van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd een inadequate foliumzuurinnname. Het percentage vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een inadequate foliumzuurinnname is redelijke gelijk gebleven ten opzichte van de Voedselconsumptiepeiling uit 2007-2010 (28%, 19-30 jaar). Er is geen inzicht in de foliumzuurinnname en -status van representatieve groepen zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. In 2009 gebruikten minder dan 40% van de vrouwen met een lager opleidingsniveau foliumzuur tijdens de aanbevolen periode. Recentere gegevens over het (correct) foliumzuurgebruik ontbreken.

Sinds 2008 zijn er verschillende projecten geweest om foliumzuurvoorlichting te verbeteren, onder andere via preconceptiezorg voor vrouwen met een lagere sociaaleconomische status. Ook zijn er verschillende websites ontwikkeld die informatie geven over foliumzuur. De voorlichting lijkt de kennis en de intentie om foliumzuur te gebruiken te vergroten. Het is onduidelijk wat het bereik van de voorlichting is en wat het effect is op het daadwerkelijke gebruik van foliumzuursuppletie.

Het verrijken van voedingsmiddelen met foliumzuur is niet verplicht in Nederland. Fabrikanten mogen hun voedingsmiddelen op vrijwillige basis verrijken met 100 µg foliumzuur per 100 kcal. Op basis van het Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) 2016 blijkt slechts een beperkt aantal van de voedingsmiddelen verrijkt te zijn met foliumzuur. De bijdrage van met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen aan de foliumzuurinnname is laag. Buiten Europa zijn er een aantal landen die foliumzuurverrijking verplicht heeft gesteld en veel verrijkt met

foliumzuur. De prevalentie van geboortefwijkingen lijkt in deze landen af te nemen, maar het is onduidelijk of er een causaal verband is met de foliumzuurverrijking.

In de Landelijke Perinatale Registraties (Perined) lijkt een dalende trend te zien te zijn in de prevalentie van geboortefwijkingen in Nederland in de periode 2014-2016. Het is echter niet duidelijk wat de oorzaak is van deze daling en in hoeverre dit eventueel te maken heeft met een (tijdelijke) verslechtering in de registratie. Het blijft dan ook onduidelijk wat het gevolg van het huidige beleid is op de prevalentie van geboortefwijkingen.

Mogelijk dat nieuwe geboortecohorten of toekomstige Voedselconsumptiepeilingen, uitgevoerd bij zwangere vrouwen, gebruikt kunnen worden om meer inzicht te krijgen in de foliumzuuriname en -status van zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Daarnaast is er meer, recent, inzicht nodig in het foliumzuursupplementgebruik rondom het zwanger worden, de beweegredenen voor het gebruik en de prevalentie van neuraalbuisdefecten, met name in vrouwen met een lagere sociaaleconomische status.

1 Introductie

Foliumzuur is een voedingsstof die belangrijk is voor de groei en de gezondheid. Een goede foliumzuurvoorziening is vooral belangrijk voor vrouwen die zwanger willen of kunnen worden, omdat het belangrijk is bij de vroege ontwikkeling van het kind. Daarom geldt in veel landen, waaronder Nederland, het advies om extra foliumzuur te slikken rond het zwanger worden, om zo het risico op een kind met een open ruggetje te verlagen.

In 2008 heeft de Gezondheidsraad het adviesrapport 'Naar een optimaal gebruik van foliumzuur' gepubliceerd. Met daarin de stand van zaken rondom beleid, voedingsnormen, foliumzuuriname en -status in Nederland. Daarnaast zijn er adviezen gegeven om de foliumzuurvoorziening te optimaliseren. Dit adviesrapport is inmiddels meer dan een decennium geleden verschenen en sindsdien zijn er nieuwe ontwikkelingen en wetenschappelijke studies geweest in het kader van foliumzuur rondom de zwangerschap. Het ministerie van VWS heeft het RIVM daarom gevraagd een overzicht te maken van de ontwikkelingen en inzichten voor foliumzuur rondom de zwangerschap in Nederland sinds 2008.

1.1 Leeswijzer

Als startpunt voor dit overzicht is het adviesrapport van de Gezondheidsraad uit 2008 gebruikt (hoofdstuk 2). Daarna is voor verschillende thema's, op basis van de wetenschappelijke en 'grijze' literatuur verschenen na 2008, beschreven welke ontwikkelingen er zijn geweest. Te beginnen met de voedingsnormen in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van het huidige beleid en bevat informatie over de voorlichting over foliumzuur rondom het zwanger worden en regels rondom toevoeging van foliumzuur aan voedingsmiddelen en supplementen. In hoofdstuk 5 wordt informatie gegeven over de foliumzuuriname en supplementgebruik en de relatie met aangeboren afwijkingen in Nederland. Vervolgens wordt in hoofdstuk 6 beschreven wat het beleid en de effecten op aangeboren afwijkingen zijn in andere landen. Hierin zijn ook landen meegenomen waar voedingsmiddelen verplicht verrijkt worden met foliumzuur. Ook worden er enkele voorbeelden gegeven van voorlichtingscampagnes. Hoofdstuk 7 geeft inzicht in de verschillende initiatieven die sinds 2008 lopen, om het gebruik van foliumzuur te verbeteren. Het laatste hoofdstuk 8, geeft een overzicht van de belangrijkste kennishiaten en conclusies. Ook worden er suggesties gedaan voor eventueel aanvullend onderzoek. Onder 'correct' foliumzuurgebruik wordt in dit rapport verstaan: het gebruik van foliumzuursuppletie tijdens de aanbevolen periode (minimaal 4 weken voor tot 8 weken na de conceptie) en met de aanbevolen dosering (400 µg per dag).

2 Advies van de Gezondheidsraad uit 2008 ten aanzien van foliumzuursuppletie en -verrijking

Op verzoek van het ministerie van VWS verscheen in 2008 het adviesrapport van de Gezondheidsraad 'Naar een optimaal gebruik van foliumzuur' [1]. Hierin werden de voedingsnormen, wetenschappelijke ontwikkelingen, foliumzuurinnname en -statusgegevens en het foliumzuurbeleid in Nederland en het buitenland beschreven. Hieronder volgt een samenvatting van de kernpunten van dit adviesrapport.

2.1 Suppletie-advies

Vrouwen met een zwangerschapswens wordt geadviseerd om 400 µg synthetische foliumzuur per dag extra te gebruiken om het risico op een open ruggetje bij het kind te verlagen. De aanbevolen periode van gebruik is minimaal 4 weken voor, tot 8 weken na de conceptie. In 2008 concludeert de Gezondheidsraad dat het aantal vrouwen dat volgens de aanbevelingen foliumzuur gebruikt rondom het zwanger worden te laag is om de mogelijke gezondheidswinst te bereiken. De helft van de Nederlandse vrouwen en ruim driekwart van de vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst, gebruikte geen foliumzuursupplement [1]. In het advies van 2008 beveelt de Gezondheidsraad daarom aan de voorlichting uit te breiden en preconceptiezorg in te voeren, zodat de steeds vernieuwende doelgroep van vrouwen die zwanger (kunnen) worden bereikt kan worden. Zij vraagt hierbij specifieke aandacht voor de voorlichting aan lager opgeleide vrouwen en vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst, aangezien daar de minste vrouwen lijken te voldoen aan het suppletieadvies.

2.2 Advies voor verrijking

Naast de bovenstaande voorlichting over foliumzuursuppletie, adviseerde de Gezondheidsraad in haar rapport om het verrijken van basisvoedingsmiddelen met foliumzuur te overwegen [1]. Op deze manier kan het basisniveau van de foliumzuurinnname worden verhoogd. Hierbij stellen zij wel een aantal voorwaarden:

- Het beperken of stoppen van het huidige verrijkingsbeleid, waarin met een vrijstellingsregeling is geregeld dat voedingsmiddelen verrijkt mogen worden met maximaal 100 µg foliumzuur per 100 kcal, om te voorkomen dat kinderen teveel foliumzuur binnen krijgen via enkele vrijwillig verrijkte voedingsmiddelen. Vanwege de Europese regelgeving kan de vrijstellingsregeling echter niet zomaar gestopt worden.
- Daarnaast wees de Gezondheidsraad op de ethische kwesties van het verrijken van basisvoedingsmiddelen, bijvoorbeeld het blootstellen van de gehele bevolking, voor de gezondheidswinst van een kleinere groep. Het aantal neuralebuisdefecten daalt, maar mogelijk zorgt een hogere foliumzuurinnname bij ouderen voor een maskering van een vitamine B₁₂-tekort en is het mogelijk dat hoge doseringen synthetisch foliumzuur de ontwikkeling van kanker van de dikke darm bevorderen.

Potentiele risico's van foliumzuurverrijking zijn niet meegenomen in de voorliggende rapportage.

De Gezondheidsraad heeft voor haar adviesrapport verschillende scenarioberekeningen laten uitvoeren, waarin gekeken werd naar de effecten van verrijking (van meel), suppletie, of een combinatie van verrijking en suppletie op neuraalbuisdefecten [1]. Hieruit bleek dat het correct gebruiken van foliumzuursuppletie, tijdens de aanbevolen periode, de belangrijkste indicator was voor een afname van het aantal neuraalbuisdefecten. Verrijking van meel zou voor een verdere afname van het aantal neuraalbuisdefecten kunnen zorgen.

Conclusie: In het rapport van 2008 adviseerde de Gezondheidsraad om de voorlichting over foliumzuur uit te breiden en preconceptiezorg in te voeren. Dit om het gebruik van foliumzuursuppletie rondom het zwanger worden te verhogen, met vooral aandacht voor lager opgeleide vrouwen en vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst. Daarnaast adviseerde de Gezondheidsraad om het verrijken van basisvoedingsmiddelen, onder bepaalde voorwaarden, te overwegen.

3 Voedingsnormen

Voedingsnormen zijn de aanbevelingen voor de hoeveelheid voedingsstoffen, die gezonde mensen nodig hebben om deficiënties en sommige chronische ziektes te voorkomen en goed te kunnen functioneren [2]. Deze normen worden op basis van de stand van de wetenschap regelmatig door verschillende (inter)nationale organisaties, zoals de Gezondheidsraad, herzien. Ook sinds het uitkomen van het Gezondheidsraadrapport over foliumzuur in 2008, zijn in Nederland de voedingsnormen herzien. In dit hoofdstuk worden de huidige voedingsnormen voor foliumzuur beschreven en zal waar relevant ook een vergelijking worden gemaakt met de normen zoals die in 2008 golden.

3.1 Gemiddelde behoeften en aanbevolen hoeveelheden

De gemiddelde behoefte is de hoeveelheid van een voedingsstof die voldoet aan de behoefte van de helft van de populatie [3]. Op basis van de gemiddelde behoefte kan de aanbevolen hoeveelheid berekend worden, waarbij wordt voldaan aan de behoefte van bijna de gehele populatie (97,5%). Als er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een gemiddelde behoefte vast te stellen wordt er, op basis van beschikbare data, een adequate inname bepaald. Hierbij wordt er vanuit gegaan dat de adequate inname de behoefte van de hele populatie dekt.

In 2003 is de voedingsnorm voor foliumzuur zoals vastgesteld door de Gezondheidsraad verschenen [4]. Voor volwassenen is een gemiddelde behoefte van 200 µg/d en een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 300 µg per dag bepaald (Tabel 1). Er waren echter onvoldoende gegevens beschikbaar om een gemiddelde behoefte te bepalen voor kinderen, zwangere vrouwen en voor vrouwen die borstvoeding geven. Daarom is er voor deze groepen een adequate inname vastgesteld. Voor kinderen neemt de adequate inname toe met de leeftijd en ligt in de range van 50 tot 300 µg per dag. Voor zwangere en lacterende vrouwen is een extra foliumzuur behoefte van 100 µg per dag geschat ten opzichte van vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Daar bovenop wordt geadviseerd om naast de gebruikelijke voeding een supplement met 400 µg foliumzuur te gebruiken minimaal 4 weken voor, tot 8 weken na de conceptie.

In 2014 is de aanbeveling vanuit EFSA verschenen [5]. De aanbevelingen voor foliumzuur zoals vastgesteld door EFSA liggen hoger dan de aanbevelingen van de Gezondheidsraad uit 2003. Voor volwassenen is de gemiddelde behoefte volgens EFSA 250 µg per dag en de aanbevolen hoeveelheid 330 µg per dag. EFSA heeft, in tegenstelling tot de Gezondheidsraad (2003), wel gemiddelde behoeften en aanbevolen hoeveelheden vastgesteld voor kinderen (1 t/m 18 jaar) en lacterende vrouwen. Voor kinderen vanaf 1 jaar is er een range van 90 tot 250 µg per dag voor de gemiddelde behoefte, de aanbevolen hoeveelheid is 120 tot 330 µg per dag, afhankelijk van de leeftijd. Voor vrouwen die borstvoeding geven ligt de gemiddelde behoefte hoger dan voor volwassen vrouwen in het algemeen, namelijk 380 µg per dag.

Voor zwangere vrouwen heeft EFSA een adequate dagelijkse inname vastgesteld van 600 µg.

De Gezondheidsraad heeft in 2018 de voedingsnormen voor volwassenen herzien. Zij heeft besloten om de voedingsnormen voor foliumzuur van de EFSA niet over te nemen, maar de normen van de Gezondheidsraad uit 2003 te handhaven [6]. Redenen hiervoor zijn A) de EFSA normen wijken meer dan 10% af van de normen van de Gezondheidsraad, en B) er worden hogere afkapwaarden gebruikt voor het bepalen van een deficiëntie (serum en erythrocyten status). De afkapwaarden die de EFSA gebruikt zijn gebaseerd op het verlagen van het plasma homocysteïne gehalte. Vanwege de onduidelijk klinische relevantie van een hoog homocysteïne gehalte, heeft de Gezondheidsraad de voorkeur voor andere afkapwaarden, die gerelateerd zijn aan het voorkomen van bloedarmoede (megaloblastische anemie) [3]. De voedingsnormen voor kinderen, zwangere en lacterende vrouwen worden nog herzien door de Gezondheidsraad; tot die tijd gelden in Nederland de voedingsnormen zoals vastgesteld door de Gezondheidsraad in 2003 voor deze groepen.

3.2 Aanvaardbare bovengrenzen

De aanvaardbare bovengrens is de hoogste hoeveelheid van een voedingsstof waarbij er geen kans bestaat op schadelijke gevolgen voor de gezondheid [3]. Bij een inname boven deze grens neemt het risico op schadelijke gevolgen toe.

In 2006 zijn de aanvaardbare bovengrenzen van het Scientific Committee on Food (SCF), voorloper van de 'Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies' (NDA) van EFSA, verschenen [7]. De Gezondheidsraad heeft deze bovengrenzen meegenomen in het adviesrapport *Naar een optimaal gebruik van foliumzuur* van 2008 [1]. Voor volwassenen is de bovengrens van inname voor foliumzuur vastgesteld op 1 mg per dag, dit geldt ook voor zwangere en lacterende vrouwen (Tabel 1) [4]. In het advies uit 2003 stelt de Gezondheidsraad de bovengrenzen voor foliumzuur vast en gaat daarbij uit van 1 mg per dag voor volwassenen en voor kinderen is op basis van lichaamsgewicht een voedingsnorm afgeleid. Door het gebruik van andere leeftijdsgroepen en mogelijk andere referentie lichaamsgewichten wijken deze bovengrenzen iets af van die vastgesteld zijn door EFSA. In een brief aan het ministerie van VWS uit 2014 waarin de ad-interim voedingsnormen worden beschreven, heeft de Gezondheidsraad aangegeven de aanvaardbare bovengrens van inname van EFSA over te nemen [8]. De Gezondheidsraad zal nog evalueren of de EFSA bovengrenzen overgenomen worden en zullen hier nog een advies over uitbrengen [6].

Tabel 1. Overzicht van de Nederlandse en Europese aanbevelingen voor foliumzuur (μg per dag). Aangepast op basis van tabel S2 uit Voedingsnormen: vitamine B₆, foliumzuur en vitamine B₁₂ van de Gezondheidsraad [4].

Leeftijd	Gezondheidsraad [3, 4]				EFSA ^a [5, 7]			
	GB ^b	ADH ^b	AI ^b	AB PMG	GB	ADH	AI	AB PMG
0 t/m 5 maanden	-	-	50	85	-	-	-	-
6 t/m 11 maanden	-	-	60	130	-	-	80 ^c	-
1 t/m 3 jaar	-	-	85	200	90	120	-	200
4 t/m 8 jaar	-	-	150	350	110 ^d , 160	140 ^d , 200	-	300 ^d , 400
9 t/m 13 jaar	-	-	225	600	160 ^e , 210	200 ^e , 270	-	400 ^e , 600
14 t/m 18 jaar	-	-	300	900	210 ^f , 250	270 ^f , 330	-	600 ^f , 800
19 t/m 50 jaar	200	300	-	1000	250	330	-	1000
>51 jaar	200	300	-	1000	250	330	-	1000
Zwangere vrouwen	-	-	400 ^g	1000	-	-	600 ^g	1000
Lacterende vrouwen	-	-	400	1000	380	500	-	1000

AB= aanvaardbare bovengrens; ADH= aanbevolen dagelijkse hoeveelheid; AI= adequate inname; GB= gemiddelde behoefte; PMG= pteroylmonoglutaminezuur; a= uitgedrukt in dietary folate equivalents (DFE): 1 μg foliumzuur van nature in voeding = 0,6 μg synthetisch foliumzuur uit voeding = 0,5 μg synthetisch foliumzuur uit supplementen (op lege maag); b= foliumzuur dat van nature in voeding voorkomt; c= geëxtrapoleerd o.b.v. de foliumzuurinname via borstvoeding door kinderen van 0-6 maanden; d= t/m 6 jaar; e= t/m 10 jaar; f= t/m 14 jaar; g= naast de gebruikelijke inname wordt suppletie geadviseerd: 400 μg per dag van 4 weken voor tot 8 weken na de conceptie.

Conclusie: Sinds 2008 zijn de voedingsnormen voor foliumzuur in Nederland niet veranderd. EFSA heeft sindsdien nieuwe voedingsnormen voor de foliumzuurbehoefte afgeleid, maar deze zijn, na evaluatie, niet door de Gezondheidsraad overgenomen. De voedingsnormen voor kinderen, zwangere en lacterende vrouwen worden momenteel herzien.

4 De huidige aanpak: voorlichting en vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen

Het advies van de Gezondheidsraad uit 2008 richt zich op voorlichting over foliumzuurgebruik rondom het zwanger worden en daarnaast op de mogelijke verrijking van voedingsmiddelen. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de nieuwe initiatieven op het gebied van voorlichting, sinds 2008. Daarna wordt een overzicht gegeven van de regelgeving ten aanzien van toevoegen van foliumzuur aan voedingsmiddelen en supplementen en wordt er een overzicht gegeven van levensmiddelen en supplementen waaraan foliumzuur is toegevoegd, die op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn.

4.1 Verschillende vormen van foliumzuurvoorlichting

Sinds 2008 zijn er verschillende manieren van voorlichting ingezet om het gebruik van foliumzuursuppletie rondom het zwanger worden te stimuleren: preconceptiezorg, foldermateriaal, websites en e-health.

4.1.1 *Preconceptiezorg*

De Gezondheidsraad adviseerde om preconceptiezorg in te zetten om het foliumzuurgebruik te verhogen [1]. Met name om de kwetsbare groepen vrouwen (lager opgeleide vrouwen en vrouwen met een niet-Nederlands afkomst) beter te bereiken. Preconceptiezorg is gedefinieerd als: 'het geheel aan maatregelen ter bevordering van de gezondheid van de (aanstaande) moeder en het aanstaande kind die, willen ze effectief zijn, bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen'[9].

Preconceptiezorg kan aangeboden worden door huisartsen, verloskundigen en gynaecologen [10]. In de Standaard Preconceptiezorg, van het Nederland Huisartsen Genootschap, is opgenomen om te wijzen op het kinderwensspreekuur en daarnaast zelf ook voorlichting over foliumzuur te geven [11]. Tijdens de kinderwensspreekuren geven verloskundigen persoonlijk advies, waaronder over foliumzuurgebruik [10, 12]. Als voorbereiding op het consult wordt gebruik gemaakt van de vragenlijst op de website *Zwangerwijzer.nl* [13] (zie ook *Websites*).

In 2018 boden 256 (44%) van de verloskundigenpraktijken in Nederland een preconceptieconsult aan [14]. Het is echter onduidelijk hoeveel zwangere vrouwen zijn bereikt met de preconceptiezorg en hoeveel er hiervan in de groep kwetsbare vrouwen vallen (bijvoorbeeld lagere sociaal economische status). Deze informatie wordt niet bijgehouden en wordt ook niet geregistreerd in de Landelijke Perinatale Registraties (Perined) [14]. Het blijft dan ook onduidelijk wat het effect is (geweest) op het daadwerkelijke gebruik van foliumzuur.

4.1.2 *Folder 'Zwanger'*

Voor vrouwen die al zwanger zijn is er een landelijke folder 'Zwanger!' [15], samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG),

het Erfocentrum, Stichting Kind en Ziekenhuis (K&Z), het College Perinatale Zorg en het RIVM. In deze folder wordt geadviseerd om foliumzuur te slikken in de eerste periode van zwangerschap, mocht er nog geen foliumzuur gebruikt worden. Er wordt kort informatie gegeven over foliumzuur en verwezen naar de website *Strakswangerworden.nl*.

4.1.3

Websites

Naast informatie via een preconceptieconsult en de folder 'Zwanger' wordt er ook informatie via het internet aangeboden. In 2005 is de Taskforce foliumzuur opgericht (*zie ook Projecten om het foliumzuurgebruik te stimuleren*) en er zijn vervolgens verschillende websites ontwikkeld zoals *slikeerstfoliumzuur.nl*. Deze is komen te vervallen, maar de informatie is tegenwoordig ondergebracht op de websites: *Zwangerwijzer.nl* en *Strakswangerworden.nl*. Hieronder volgt een korte beschrijving van de websites die zich richten op de zwangerschap en aandacht besteden aan foliumzuurgebruik.

In 2004 hebben het Erasmus Medische Centrum en het Erfocentrum een online vragenlijst ontwikkeld: *Zwangerwijzer.nl* [16]. Deze vragenlijst is opgezet als zorginstrument voor de preconceptiezorg en brengt mogelijke risico's tijdens de zwangerschap in beeld. De vragenlijst wordt als voorbereiding op een preconceptieconsult ingevuld, waarbij de uitslag besproken wordt met de huisarts of verloskundige. De toekomstige ouders kunnen de website ook zelf raadplegen als informatiebron: tijdens het invullen wordt er al informatie en advies gegeven over foliumzuur. De vragenlijst is beschikbaar in verschillende talen en wordt elk jaar geactualiseerd.

In 2012 is de website *Strakswangerworden.nl* online gekomen. Deze website geeft stellen met een kinderwens informatie over gezond zwanger worden, inclusief informatie over foliumzuurgebruik. De website is ontwikkeld door het RIVM in opdracht van het ministerie van VWS en onderdeel van de activiteiten van de Taskforce foliumzuur [17]. In 2014 is de website vereenvoudigd en geüpdatet door het Erfocentrum. Naast de website is er een toolkit ontwikkeld voor professionals (*toolkit.kennisnetgeboortezorg.nl*), met daarin o.a. een folder en een korte YouTube film met tips. Om het bereik van de voorlichting te vergroten is het voorlichtingsboekje beschikbaar in verschillende talen en in eenvoudig taalgebruik. In de toolkit wordt ook verwezen naar de website *Zwangerwijzer.nl* [13].

In 2018 is de website *12maandenzwanger.nl* gelanceerd, door TNO en het KNOV. De website heeft als doel om bewustzijn rondom de zwangerschap te vergroten en toekomstige ouders bewust te maken van verantwoorde keuzes in de leefstijl vóór en tijdens de zwangerschap. Daarnaast is het een doel om het bereik van de website *nietofwelzwanger.nl* te vergroten. *Nietofwelzwanger.nl* is ook een initiatief van TNO en het KNOV, samen met SENSE en GGD Hollands Midden. De website is in 2018 gelanceerd en richt zich op het voorkomen van zwangerschap en gezond zwanger worden van jonge vrouwen met een lager opleidingsniveau of een Niet-Westerse afkomst [18]. Doormiddel van focusgroep-interviews werd er nagegaan hoe de doelgroep informatie zoekt, welke thema's ze belangrijk vinden en wat

een website gebruiksvriendelijk maakt. De uitkomsten zijn meegenomen in de ontwikkeling van de website.

Zowel *12maandenzwanger.nl* als *nietofwelzwanger.nl* geven advies over het starten van foliumzuursuppletie vóór de zwangerschap.

Het aantal gebruikers van de bovenstaande websites is onbekend, ook is het niet duidelijk of het met de tijd is toegenomen. Mogelijk wordt dit wel geregistreerd. Naast bovenstaande websites zijn er nog meer online bronnen beschikbaar over foliumzuur, zoals via voedingscentrum.nl en deverloskundige.nl. Het RIVM heeft een vergelijking gemaakt van voedingsadviezen voor doelgroepen in de 1^e 1000 dagen van het leven die op internet beschikbaar waren in 2017. Hieruit bleek dat er voor advies over foliumzuursuppletie rondom het zwanger worden veel (≥ 16) verschillende bronnen beschikbaar zijn, maar dat de geadviseerde hoeveelheid foliumzuur varieerde van bron tot bron (400 of 500 $\mu\text{g}/\text{dag}$) [19].

4.1.4 *E-health programma*

Op de website van *Zwangerwijzer.nl*, na het invullen van de test, staat een verwijzing naar *Slimmer Zwanger*, voor een persoonlijk coachingsprogramma. Vanuit het Erasmus MC is dit programma opgezet, waarin mensen met een kinderwens 26 weken coaching krijgen voor een betere leefstijl en gezondheid [20]. Het programma richt zich op een voldoende inname van groente en fruit, het slikken van foliumzuur, het stoppen met roken en stoppen met de consumptie van alcohol. Door middel van tips, weetjes en recepten via de smartphone worden mensen aangemoedigd hun leefstijl te veranderen, ook kunnen ze hun eigen vragen stellen. Tegen betaling of via een aanvullende zorgverzekering kunnen mensen deelnemen aan het programma.

4.2 **Foliumzuurverrijking van voedingsmiddelen**

4.2.1 *Wet- en regelgeving*

De regels rondom het toevoegen van vitamines en mineralen aan voedingsmiddelen en supplementen, zijn vastgelegd in Nederlandse en Europese wetgeving. In Nederland is het verrijken van voedingsmiddelen niet toegestaan, tenzij het om restauratie¹ of substitutie² gaat (Warenwetbesluit *Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen* [21]). Het is mogelijk om ontheffing aan te vragen van dit verbod. Tot 2004 kon ontheffing worden verleend op basis van een voedingskundige noodzaak. Het Europese Hof van Justitie heeft in 2004 bepaald dat het ontbreken van een voedingskundige noodzaak niet langer gebruikt mocht worden om verrijkte producten te verbieden. Het verrijken van voedingsmiddelen kan nog wel worden verboden, maar dan op basis van mogelijke schadelijke effecten voor de volksgezondheid.

Sinds 2007, is er voor foliumzuur een algemene vrijstelling op het verrijkingsverbod van kracht: *Warenwetregeling vrijstelling toevoeging*

¹ Bij restauratie wordt er een hoeveelheid vitamines of mineralen toegevoegd wat tijdens de bereiding of de opslag verloren is gegaan. Het nutriëntgehalte wordt aangevuld tot het gehalte wat oorspronkelijk aanwezig was in het product/grondstoffen.

² In het geval van substitutie wordt een voedingsmiddel vervangen door een ander voedingsmiddel, met dezelfde eigenschappen en dezelfde functie: bijvoorbeeld vleesvervangers met dezelfde hoeveelheid vitamines en mineralen als vlees.

foliumzuur en vitamine D aan levensmiddelen [22]. Deze warenwetregeling geeft fabrikanten de ruimte om foliumzuur (in de vorm pteroylmonoglutaminezuur, PMG) toe te voegen aan hun eet- en drinkwaar, met een maximum gehalte van 100 µg per 100 kcal [23]. Voor hogere gehalten is een ontheffingsverzoek nodig. De verrijking is op vrijwillige basis. Lightproducten mogen eenzelfde hoeveelheid foliumzuur bevatten als hun energiedichtere soortgelijke producten, zolang ze tenminste 30% minder energie bevatten dan de niet-light variant [22]. Door een uitspraak in een zaak waarin een biologische bakker het verplicht toevoegen van gejodeerd zout in brood aanvocht, is het in Nederland juridisch niet mogelijk om verplichte verrijking in te voeren.

Sinds 2006 is er ook op Europees niveau regelgeving over het toevoegen van voedingsstoffen aan voedingsmiddelen van kracht (Verordening (EG) Nr. 1925/2006) [24]. Omdat de minimum en maximum verrijkingsniveaus nog niet op Europees niveau zijn vastgesteld, geldt hiervoor nog de nationale wetgeving van elke afzonderlijke EU-lidstaat.

4.2.2

Voedingsmiddelen verrijkt met foliumzuur op de Nederlandse markt

Op basis van de Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) 2016 [25] is een overzicht gemaakt met producten die verrijkt zijn met foliumzuur (Tabel 2). Van de 2022 producten waren er 38 verrijkt met foliumzuur. De NEVO gegevens zijn aangevuld met behulp van de Innova database (nieuwe producten toegevoegd in 2018). Er waren een aantal specifieke met foliumzuur verrijkte producten op de markt waaronder frisdranken, graanproducten, koek en vetten. Preparaten zoals medische voeding, sportvoeding, zuigelingenvoeding, opvolgmelk en maaltijdvervangers zijn niet meegenomen in het overzicht van verrijkte producten, aangezien deze eigen specifieke wet- en regelgeving hebben. Voornamelijk margarines, halvarines en ontbijtproducten waren verrijkt met foliumzuur. De margarines en halvarines bevatten 58-158 µg foliumzuur per 100 kcal. De graanproducten bevatten 11-95 µg foliumzuur per 100 kcal. Over het algemeen voldoen de producten aan de wet en liggen onder het maximum gehalte van 100 µg per 100 kcal. De halvarines met meer dan 100 µg per 100 kcal vallen onder de vrijstelling van lightproducten en mogen een hoger gehalte foliumzuur per 100 kcal bevatten. Ze mogen net zoveel foliumzuur per 100 gram bevatten als vergelijkbare producten met een hoger energiegehalte (bijvoorbeeld halvarine mag even veel bevatten als margarine). Onderstaand overzicht is niet volledig, maar geeft een goede indruk van met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen.

Tabel 2. Overzicht van voedingsmiddelen verrijkt met foliumzuur, o.b.v. NEVO 2016 [25] en Innova 2018*. Afgerond op hele getallen.

Product-groep	Voedingsmiddel	Foliumzuur (ug/100 g)	Foliumzuur (µg/100 kcal)
Frisdranken	Drinkfinity Blackberry, Acai Charge Blackberry, Grape And Acai Flavour Beverage Pods	22	168
	Drinkfinity Mandarin Orange Charge Mandarin And Guarana Flavour With Orange Juice Beverage Pods	19	148
	Jimmy Joy Plenny Shake Chocola: Chocolate Shake Mix	39	10
	Jimmy Joy Plenny Shake Vanille: Vanilla Shake Mix	39	10
	Perfekt Sunnyfruit multivruucht	30	70
	Pure Fruit Multivitamine Vruchtensap	50	111
Gebak en koek	Crownfield Crispy Cubes: Chewy Marshmallow Flavour	315	78
	Crownfield Crispy Cubes: Chocolate And Caramel	413	95
	Crownfield Crispy Cubes: Deliciously Chocolatey	429	102
	Graanreep m melk Kellogg's	154	37
	Graanreep Special K Kellogg's	145	36
Graan-producten	1 De Beste Cornflakes	200	52
	All-Bran flakes Kellogg's	324	91
	All-Bran Fruit 'n Fibre Kellogg's	240	62
	All-Bran Plus Kellogg's	180	54
	Bambix Zonnige Ontbijtpap 8 granen	56	15
	Bambix Zonnige Ontbijtpap fijne granen	56	15
	Bambix Zonnige Ontbijtpap licht volk	56	16
	Bloem rijste- m vanillesmaak Pyjamapapje	60	16
	Choco Pops Kellogg's	151	39
	Chocos Kellogg's	140	37
	Cornflakes Kellogg's	151	40
	Frosties Kellogg's	156	42
	Genius Toastie	56	20
	Golden Bridge Special Flakes Original	330	95
	Golden Bridge Special Flakes Pure Chocolate	260	68
	Honey pops Kellogg's	166	43
	Honey pops Loops Kellogg's	146	39
	Kelloggs Extra Peanut Butter Crunchy Muesli	112	23
Kelloggs Unicorn Frootloops Breakfast Cereal	166	42	
Markant Choco Choco's	160	41	

Product-groep	Voedingsmiddel	Foliumzuur (ug/100 g)	Foliumzuur (µg/100 kcal)
	Rijstkrokantjes Met Chocoladesmaak		
	Markant Choco Schelpjes	160	40
	Tarwekrokantjes Chocoladesmaak		
	Markant Flakes Chocolate	143	36
	Markant Honing Ringetjes	160	43
	Muesli Country Store Kellogg's	92	25
	Pyjamapapje 8 granen	86	22
	Pyjamapapje fijne tarwe granen	60	16
	Rice Krispies Kellogg's	141	37
	Schar Gluten Free Sandwich Mehrkorn Fromix	30	11
	Smacks Kellogg's	126	35
	Special K chocolade Kellogg's	246	62
	Special K Original Kellogg's	314	84
	Tresor Kellogg's	166	37
Brood	Brood bruin- glutenvrij bereid m bakmix Glutafin	17	7
	Brood wit- glutenvrij bereid m bakmix Glutafin	17	8
Melk en melk-producten	Drinkontbijt Goede Morgen fruit	14	22
	Drinkontbijt Goede Morgen original	14	23
	Yoghurtdrank Vifit vruchten	8	14
Vetten, oliën	Ah Smeerbaar Omega 3 Met Visolie	500	145
	Bebo Vital Margarine	520	72
	Halvarineproduct AH omega-3	500	142
	Halvarineproduct Bewust light	500	158
	Halvarineproduct Blue Band Idee	300	84
	Halvarineproduct Gezonde Start	200	58
	Margarineproduct Albert Heijn Bewust Balans	500	92
	Margarineproduct kuipje Jumbo dieet	500	92
	Margarineproduct Vita D'or bewust	500	92
Diversen	Cacaopoeder gezoet Nesquik	151	40
	Cacaoproduct poeder Ovomaltine	200	54
	Gistextract Marmite	1250	525

* Preparaten zoals medische voeding, sportvoeding, zuigelingenvoeding, opvolgmelk en maaltijdvervangers zijn niet meegenomen in dit overzicht.

4.3 Foliumzuur in voedingssupplementen

Foliumzuur mag ook aan supplementen worden toegevoegd. Sinds 2002 is de Europese richtlijn 2002/46/EC [26] van kracht. Hierin staat dat voedingssupplementen PMG mogen bevatten. Net als bij de Europese verordening voor het toevoegen van voedingsstoffen aan voedingsmiddelen, zijn er in deze richtlijn nog geen maximum hoeveelheden vastgesteld. Daarom is ook hiervoor de nationale wetgeving van kracht in elke EU-lidstaat. Voor Nederland is dit het

Warenwetbesluit en de Warenwetregeling voedingssupplementen [27, 28]. Voor foliumzuur zijn er geen wettelijke maxima vastgelegd.

In de Nederlandse Supplementenbestand [29] staat de samenstelling van veel gebruikte voedingssupplementen. Het is geen volledig overzicht, maar geeft een indruk van wat er voor de consument beschikbaar is. Er zijn circa 660 supplementen die foliumzuur bevatten (oktober 2019). De foliumzuurgehalten variëren van 0,1 µg tot 5 mg per supplement, maar de meest voorkomende gehalten zijn 200 en 400 µg per supplement. Vaak wordt een dosering van 1 of 2 keer per dag aangegeven. Ongeveer 10% van de supplementen is specifiek gericht op zwangere vrouwen, lacterende vrouwen of vrouwen met een kinderwens. Deze supplementen bevatten 67 µg tot 5 mg. Het meest voorkomende gehalte is 400 µg per supplement, met een dosering van 1 keer per dag.

Foliumzuur mag ook toegevoegd worden aan bijzondere voeding en zuigelingenvoeding. De Europese richtlijn 609/2013 [30] is specifiek gericht op zuigelingenvoeding en opvolgmelk, bewerkte producten op basis van graan, babyvoeding, medische voeding en maaltijdvervangers voor gewichtsafname. De specifieke samenstellingseisen worden per productgroep vastgesteld. Gedelegeerde verordening (EU) 2016/127 geeft bijvoorbeeld de samenstellingseisen voor zuigelingenvoeding en opvolgmelk. Hierbij is voor foliumzuur een minimum en maximum vastgesteld. Volledige zuigelingenvoeding en opvolgmelk moeten minimaal 15 µg DFE per 100 kcal bevatten, en mogen maximaal 47,6 µg DFE per 100 kcal bevatten [31].

Conclusie: Er zijn verschillende vormen van foliumzuurvoorlichting ingezet sinds 2008: preconceptiezorg, de folder 'Zwanger', websites (Strakszangerworden.nl, Zwangerwijzer.nl, 12maandenzwanger.nl) en e-health (Slimmer Zwanger) programma. Op dit moment is het echter onduidelijk wat het bereik is van deze verschillende manieren van voorlichten en wat het daadwerkelijke effect is op het (correcte) foliumzuurgebruik.

Sinds 2008 is er geen wijziging geweest in het beleid rondom foliumzuur. Fabrikanten mogen hun eet- en drinkwaar verrijken met synthetisch foliumzuur (pteroylmonoglutaminezuur), tot een maximum gehalte van 100 µg per 100 kcal. Ook aan supplementen mag foliumzuur worden toegevoegd, hiervoor is geen maximum vastgelegd. Slechts een beperkt deel van de voedingsmiddelen op de Nederlandse markt is verrijkt met foliumzuur, dit zijn over het algemeen geen basisvoedingsmiddelen. Slechts een beperkt aantal margarines en halvarines zijn verrijkt met foliumzuur.

Voedingssupplementen specifiek voor zwangere vrouwen, lacterende vrouwen en vrouwen met een kinderwens bevatten voornamelijk 400 µg foliumzuur. Dit komt overeen met de aanbeveling van de Gezondheidsraad. Daarnaast zijn er andere voedingssupplementen beschikbaar, met een variërend foliumzuurgehalte.

5 De effecten van het beleid op foliumzuurinname, -supplement gebruik en aangeboren afwijkingen in Nederland

In dit hoofdstuk worden de foliumzuurinname, -status en het -supplementgebruik beschreven. De resultaten van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP, 2012-2016) worden beschreven voor de algemene bevolking. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en jonge kinderen (<1 jaar) zijn niet in de VCP meegenomen. Van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd die hebben meegedaan met de VCP is niet bekend of zij een zwangerschapswens hadden. Binnen de VCP wordt alleen de voedselconsumptie nagevraagd en wordt er niet gekeken naar de foliumzuurstatus in bloed. Daarom wordt er in dit hoofdstuk, ook wetenschappelijke literatuur beschreven over foliumzuurinname en -status, specifiek over zwangere vrouwen, vrouwen met een kinderwens en jonge kinderen. Voor inzicht in het foliumzuurgebruik onder zwangere vrouwen, worden EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) resultaten beschreven. Omdat er momenteel diverse studies lopen in doelgroepen die binnen de 1^e 1000 dagen vallen, die wellicht extra inzichten kunnen opleveren, is er een overzicht gemaakt van deze studies met hun belangrijkste kenmerken. Vervolgens wordt er ingegaan op het aantal geboortefwijkingen en de samenhang met het gebruik van foliumzuursupplementen.

5.1 Foliumzuurinname, -status en -supplementgebruik

5.1.1 *Foliumzuurinname en -supplementgebruik van de algemene bevolking (VCP 2012-2016)*

In de periode 2012-2016 is er nagevraagd wat Nederland eet, door middel van de VCP [32]. Deze peiling levert een schatting van de gebruikelijke foliumzuurinname (Tabel 3). Mannen (leeftijd 1-79 jaar) hebben gemiddeld een gebruikelijke inname van 345 µg foliumzuurequivalenten (DFE) per dag, waarvan 265 µg uit de voeding komt. Vrouwen (leeftijd 1-79 jaar) hebben een gebruikelijke inname van gemiddeld circa 310 µg DFE per dag, waarvan circa 220 µg uit de voeding komt. De gemiddelde gebruikelijke inname van totaal foliumzuur nam toe met de leeftijd, met de hoogste inname in de leeftijdscategorie van 51-70 jaar bij mannen en 71-79 jaar bij vrouwen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd van 19-30 jaar, hebben een gemiddelde gebruikelijke inname van circa 300 µg DFE per dag, waarvan circa 210 µg uit de voeding. In de leeftijd van 31-50 jaar is de gebruikelijke inname circa 340 µg DFE per dag, waarvan 230 µg uit de voeding.

Jongens van 1-3 jaar hebben een gemiddelde gebruikelijke inname van ongeveer 145 µg DFE per dag vanuit de voeding. Daarnaast krijgen ze circa 30 µg binnen vanuit supplementen. Meisjes in deze leeftijdscategorie hebben een gemiddelde gebruikelijke inname van circa 135 µg per dag vanuit de voeding, en 30 µg vanuit supplementen.

Voeding kan verrijkt zijn met synthetisch foliumzuur. De bijdrage van verrijking aan de foliumzuurinname is laag, dit is circa 5-10%. De

bijdrage neemt af met de leeftijd. Voor kinderen (1-3 jaar) ligt dit boven de 10%, voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het circa 5%.

De belangrijkste bronnen van foliumzuur waren brood, granen, rijst en pasta (23% van de totale inname), groenten (16%), zuivel (12%) en voedingssupplementen (11%) [32]. De belangrijkste bronnen voor synthetisch foliumzuur waren vetten en oliën (50%), voedingssupplementen (37%) en de groep brood, granen, rijst en pasta (11%).

Geen van de mannen gebruikte foliumzuursupplementen tegen ongeveer 5% van de vrouwen [33]. Daarnaast gebruikte circa 15-25% van de mannen en 30-40% van de vrouwen multivitaminen, welke mogelijk foliumzuur bevatten. De range van gebruik hangt samen met de periode van het jaar, waarbij het gebruik hoger was tijdens de winter.

Tabel 3. Geschatte gemiddelde inname van foliumzuurequivalenten (DFE) naar leeftijd en geslacht, VCP 2012-2016 (n=4313) [32]. Getallen zijn afgerond op vijftallen.

Geslacht	Leeftijdscategorie	Foliumzuur uit voedingsmiddelen (µg DFE)	Foliumzuur uit supplementen (µg DFE)
Mannen	1-3 jaar	145	30
	4-8 jaar	175	50
	9-13 jaar	205	35
	14-18 jaar	230	30
	19-30 jaar	260	60
	31-50 jaar	295	70
	51-70 jaar	290	130
	71-79 jaar	270	105
Vrouwen	1-3 jaar	135	30
	4-8 jaar	160	45
	9-13 jaar	180	35
	14-18 jaar	195	25
	19-30 jaar	210	90
	31-50 jaar	230	110
	51-70 jaar	240	115
	71-79 jaar	245	115

Vergeleken met de aanbevelingen van de Gezondheidsraad [4] is het risico op een inadequate inname bij kinderen van 1 tot en met 8 jaar klein (Tabel 4) [32]. Hun mediane totale foliumzuurinname ligt boven de adequate inname. Bij zowel mannen als vrouwen had een deel een gebruikelijke foliumzuurinname (DFE) onder de gemiddelde behoefte: mannen ruim 10% en vrouwen bijna 25%. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd lag dit percentage hoger onder jongere vrouwen, namelijk bijna 35% (19-30 jaar) versus bijna 25% (31-50 jaar). Het percentage met een gebruikelijke inname onder de gemiddelde behoefte is onder bepaalde voorwaarden een indicatie van het percentage personen met een te lage inname [34]. Gezien de onzekerheid in de schatting van de inname en het vaststellen van de voedingsnorm, is een volgende stap

dat de bevinding bevestigd of ontkracht worden in vervolgonderzoek, bijvoorbeeld onderzoek naar de voedingsstatus of naar gezondheidseffecten die samenhangen met een (te) lage inname of status.

Vergeleken met de vorige VCP uit 2007-2010 [35] is het percentage vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met een foliumzuurinname (uit voeding en supplementen) onder de aanbeveling, redelijk gelijk gebleven. In 2012-2016 had 34% van de vrouwen (19-30 jaar) een inname onder de gemiddelde behoefte ten opzichte van 28% in 2007-2010.

Tabel 4. Geschatte mediane inname van foliumzuurequivalenten (DFE), vanuit de voeding en supplementen, vergeleken met de aanbevelingen van de Gezondheidsraad [4]. VCP 2012-2016 (n=4313) [32]. Getallen zijn afgerond op vijf tellen.

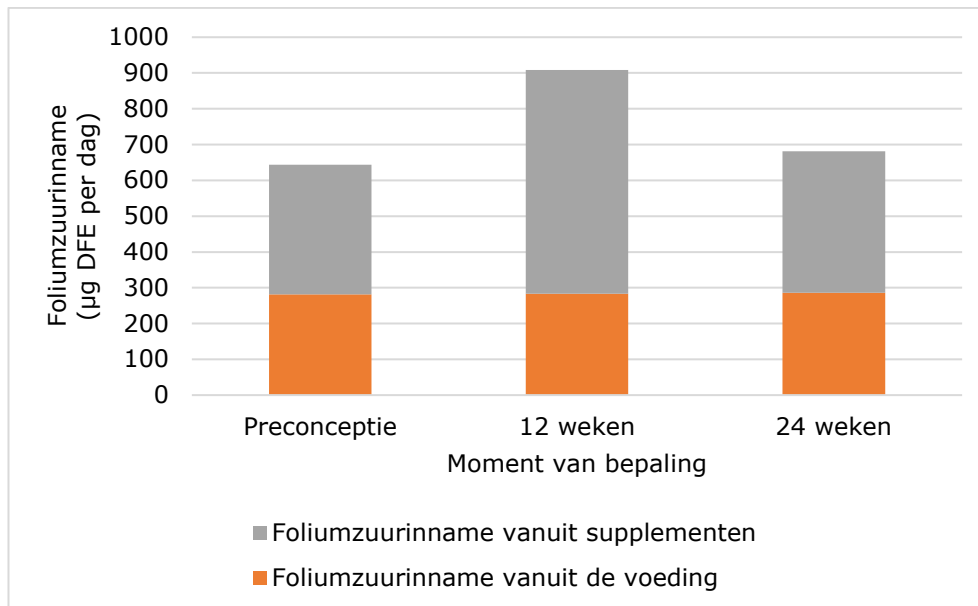
Geslacht	Leeftijdscategorie	Foliumzuur inname (mediaan, µg DFE)	Aanbeveling (µg/dag)	Vergelijking met aanbeveling
Mannen	1 t/m 3 jaar	155	85 ^a	Risico op inadequate inname klein
	4 t/m 8 jaar	195	150 ^a	Risico op inadequate inname klein
	9 t/m 13 jaar	215	225 ^a	Geen uitspraak
	14 t/m 18 jaar	230	300 ^a	Geen uitspraak
	19 t/m 30 jaar	270	200 ^b	17% onder de aanbeveling
	31 t/m 50 jaar	305	200 ^b	8% onder de aanbeveling
	51 t/m 70 jaar	304	200 ^b	9% onder de aanbeveling
	71 t/m 79 jaar	286	200 ^b	13% onder de aanbeveling
Vrouwen	1 t/m 3 jaar	145	85 ^a	Risico op inadequate inname klein
	4 t/m 8 jaar	175	150 ^a	Risico op inadequate inname klein
	9 t/m 13 jaar	185	225 ^a	Geen uitspraak
	14 t/m 18 jaar	195	300 ^a	Geen uitspraak
	19 t/m 30 jaar	230	200 ^b	34% onder de aanbeveling
	31 t/m 50 jaar	256	200 ^b	23% onder de aanbeveling
	51 t/m 70 jaar	268	200 ^b	19% onder de aanbeveling
	71 t/m 79 jaar	264	200 ^b	20% onder de aanbeveling

a = aanbevolen inname; b = gemiddelde behoefte.

5.1.2 *Aanvullende informatie foliumzuurinname en -status rondom de zwangerschap en bij jonge kinderen*
Sinds 2008, zijn er slechts twee studies gepubliceerd met foliumzuurinnamegegevens van vrouwen rondom de zwangerschap: de

HAVEN studie en de GLIMP2 studie (Tabel 5). In de HAVEN studie vond de meting 24 maanden na de conceptie plaats, waarbij werd aangenomen dat de inname in die periode een goede afspiegeling is van de inname door de moeder vóór de conceptie [36]. In de studie werd de relatie tussen genetische en voedingsfactoren van de moeder op het ontstaan van hartafwijkingen bij het kind onderzocht. In deze case-control studie (2003-2006, in het Westen van Nederland) werd de voedingsinname vastgesteld met een voedselfrequentievragenlijst. Deze vragenlijst was gevalideerd voor vetconsumptie [37], het is onduidelijk of hij ook voor foliumzuur gevalideerd is. De inname van foliumzuur (uit de voeding) was bijna 160 µg DFE (mediaan, P5-P95: 118-200) bij moeders van kinderen met hartafwijkingen, en 165 µg DFE (mediaan, P5-P95: 129-198) in de controle groep [38]. De recentere GLIMP2 cohortstudie (2015-2017) vond plaats in het Oosten van Nederland [39]. De foliumzuurinname en -status werd bepaald voor de zwangerschap en op 12 en 24 weken van de zwangerschap. De studiepopulatie bevatte voornamelijk hoog opgeleide vrouwen en vrouwen met een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes. De voedingsinname werd vastgesteld door middel van een voedselfrequentievragenlijst, welke gevalideerd was in Nederlandse volwassenen voor onder andere de B-vitamines. De totale gemiddelde foliumzuurinname was het hoogst bij 12 weken van de zwangerschap (905 µg per dag), waarvan het merendeel afkomstig was vanuit supplementen (625 µg per dag) (Figuur 1). De foliumzuurinname vanuit de voeding veranderde niet significant tussen de preconceptie, 12 weken en 24 weken van de zwangerschap.

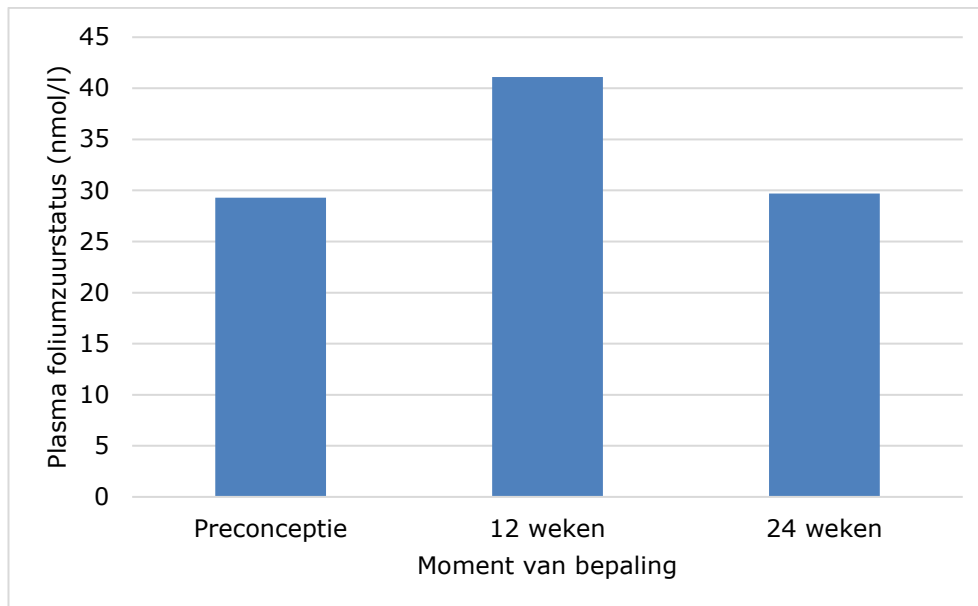
Innamegegevens verkregen met een voedselfrequentievragenlijst kunnen geschikt zijn om personen te ordenen, maar zijn niet geschikt om de precieze geconsumeerde hoeveelheid te schatten. Dit komt door bijvoorbeeld het beperkte aantal voedingsmiddelen dat wordt nagevraagd. Hierdoor is het niet zinvol om de inname, berekend uit een voedselfrequentievragenlijst, te toetsen aan de voedingsnormen.



Figuur 1. GLIMP2 studie resultaten over de foliumzuurinname vanuit de voeding en suppletie [39]. De inname werd gemeten vóór de zwangerschap ($n=67$) en op 12 ($n=53$) en 24 weken ($n=66$) van de zwangerschap.

Er zijn verschillende studies gepubliceerd sinds 2008 met data over de foliumzuurstatus bij zwangere vrouwen (Tabel 5 en 6). Het laagst gemeten mediane plasma-foliumzuurgehalte was 9,1 nmol/l, het is echter onduidelijk hoeveel van deze vrouwen foliumzuursuppletie slikten [40]. Dit is belangrijke informatie, omdat de gehalten in het bloed samenhangen met het gebruik van foliumzuursuppletie. In de ABCD-studie (2003-2004) hadden vrouwen die geen foliumzuursuppletie gebruikten een mediane serum foliumzuurgehalte van 12,0 nmol/l, vrouwen die wel foliumzuur gebruikten hadden een hoger gehalte van 31,3 nmol/l [41].

De meest recente data, uit 2015-2017, zijn afkomstig van de eerder genoemde GLIMP2 studie [39]. Het foliumzuurgehalte in het bloed nam significant toe van gemiddeld 29 nmol/l voor de conceptie tot 41 nmol/l na 12 weken van zwangerschap, en nam vervolgens significant af naar 30 nmol/l bij 24 weken (Figuur 2). Het aantal vrouwen dat foliumzuursupplementen gebruikte is niet bekend, wel slikte 89% supplementen die mogelijk foliumzuur bevatten. Het plasma gehalte hing significant samen met de foliumzuurinname vanuit suppletie. De mediane foliumzuurgehalten van bovenstaande studies lagen boven de referentiewaarden van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (>5 nmol/l) [42] en het Amsterdam Universitair Medische Centra (>6 nmol/l, streefwaarde >10 nmol/l) [43]. Het is echter onduidelijk of en hoeveel zwangere vrouwen onder deze referentiewaarden vallen. De referentiewaarden verschillen tussen laboratoria, afhankelijk van de analysemethode, en zijn niet specifiek voor zwangere vrouwen. Mogelijk dat de referentiewaarde voor zwangere vrouwen afwijkt, vanwege de fysiologische veranderingen en een verhoogde behoefte. In de ABCD-studie is uitgegaan van een hogere referentiewaarde van 20 nmol/l, met als reden dat twee maanden van adequate suppletie resulteert in een minimum serum foliumzuurgehalte van 20 nmol/l [41].



Figuur 2. GLIMP2 studie resultaten over de foliumzuurstatus in plasma [39]. De inname werd gemeten vóór de zwangerschap ($n=67$) en op 12 ($n=53$) en 24 weken ($n=66$) van de zwangerschap.

Naast de eerder genoemde VCP gegevens over jonge kinderen (ouder dan 1 jaar), is er in 2011-2014 de studie Eet Compleet Test uitgevoerd [44], waarbij de consumptie van kinderen die minimaal 2 dagen een kinderdagverblijf bezoeken werd gemeten. De voedingsinname werd zowel thuis als op het kinderdagverblijf genoteerd op 2 dagen door middel van een dagboekje (thuis) en via een poster (kinderdagverblijf). Het nutriëntgehalte werd berekend op basis van de NEVO 2013 en 2011. Kinderen in de leeftijd van 10-11 maanden ($n=31$) hadden een mediane inname van 166 μg DFE per dag, kinderen van 12-23 maanden ($n=411$) hadden een mediane inname van 154 μg DFE per dag. Net als bij de VCP ligt de inname boven de adequate inname van 60 μg (kinderen van 6-11 maanden) en 85 μg (kinderen van 1-3 jaar) per dag en is het risico op een inadequate inname klein.

Voor jonge kinderen is de data over foliumzuurstatus schaars en geeft mogelijk een verouderd beeld (Tabel 5). In 2002-2004 is het foliumzuurgehalte van pasgeborenen gemeten in bloed uit de navelstreng: 30 (mediaan, IQR: 22-46) nmol/l [40]. Van de moeders gebruikte 57% foliumzuursupplementen. Het mediane foliumzuurgehalte in het bloed ligt boven de referentiewaarden van het NVKC (>5 nmol/l) [42] en het UMC (>6,8 nmol/l) [45]. Het is echter onduidelijk of er kinderen zijn met een foliumzuurgehalte onder deze referentiewaarden.

In een case-control studie is een foliumzuurbepaling gedaan in het vruchtwater [46]. Vrouwen met kinderen met een geboortefwijking (o.a. neuraalbuisdefecten, hart afwijkingen) hadden een foliumzuurgehalte van 5,6 nmol/l (mediaan, IQR 3,4-11,7 nmol/l), de controle groep had een gehalte van 6,4 nmol/l (4,3-9,8 nmol/l). Dit verschil was niet statistisch significant ($P>0,05$). De onderzoekers geven aan dat het meten van foliumzuur in het vruchtwater een indirecte

bepaling is van de foliumzuurstatus van het ongebooren kind, maar dat het foliumzuurgehalte in navelstrengbloed een betere biomarker is.

Zoals uit bovenstaande gegevens blijkt is er weinig informatie beschikbaar over de voedingsinname en -status van zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen met een zwangerschapswens en kinderen tot 2 jaar. Momenteel lopen er een aantal studies onder deze doelgroepen, waarin diverse gegevens worden verzameld. Mogelijk kunnen (een deel van) deze studies op termijn meer inzicht geven in foliumzuur rondom de zwangerschap (Tabel 7). Er zijn onder anderen een aantal vervolgstudies van start gegaan: Lifelines NEXT, Generation R NEXT, GLIMP2. Vrouwen worden veelal gevolgd tijdens de zwangerschap en na de bevalling. Een aantal studies zal vrouwen al eerder volgen, voor de conceptie, en een aantal studies zal de kinderen een paar maanden tot meerdere jaren volgen. In de meeste studies lijkt het gebruik van foliumzuursupplementen door de moeder te worden nagevraagd. Hiervoor worden verschillende methodes gebruikt en ook de mate van detail varieert tussen de studies. In een aantal studies worden geboortefwijkingen geregistreerd door navraag of door de gegevens te koppelen aan 'medische' registraties. Een aantal studies zal mogelijk ook de foliumzuurinname navragen en de foliumzuurstatus meten.

Tabel 5. Overzicht van mediane foliumzuuriname en -status gegevens van zwangere vrouwen en kinderen tot 2 jaar. Data zijn afkomstig uit Nederland.

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Foliumzuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
ABCD-studie [41]	2003-2004	4234	Zwangere vrouwen (16 weken), 32 jaar (mediaan), Amsterdam, incl. niet-Nederlandse afkomst	-	12,0 (8,4-17,0) (in niet gebruikers), 31,3 (IQR 22,4-44,0) gebruikers voor en tijdens zwangerschap)	40%	33%	75%	25%	40%	Eerste kind, leeftijd <25 jaar, geboorteland
DELIVER Studie [47]	2009-2011	6107	Zwangere vrouwen (19 weken), 30 jaar, NL, multicultureel	-	-	-	-	91%	9%	-	Ongezonde leefstijl zoals roken
EUROCAT [48-51]	2009	515	Zwangere vrouwen (aantal weken zwanger nb), 36% 30-34 jaar, Noord Nederland	-	-	52%	-	85%	15%	Dosis was vaak onduidelijk	Geplande zwangerschap, opleidingsniveau, roken, aantal kinderen
EuroPrevall Birth Cohort [52]	2005-2010	976	Zwanger (28 weken) – 4 weken na bevalling,	-	-	-	-	87%	-	-	Gebruik hoger in landen met duidelijke aanbevelingen

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Folium-zuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
			(leeftijd nb), Amsterdam								. Jong leeftijd, lager opleidingsniveau
Generation R Studie [53-55]	2002-2006	7346	Zwangere vrouwen (14 weken), 30 jaar, Rotterdam, inclusief niet-Nederlandse afkomst	-	Plasma 15,7 (90% range 6,2- 34,3)	34%	27%	61%	25%	-	
GLIMP2 studie [39]	2015-2017	105	Zwangere vrouwen, (preconceptie=T0, 12 weken=T1 en 24 weken=T2), 32 jaar, Oost-Nederland, gedeeltelijk met verhoogd risico op zwangerschaps-diabetes en hoog opgeleid	Vanuit de voeding, gemiddelde (SEM): T0 281,5 (10,6), T1 283,7 (9,5), T2 285,8 (10,7); Vanuit supplementen, gemiddelde	Plasma, gemiddelde (SEM): T0 29,3 (2,2), T1 41,1 (2,1), T2 29,7 (2,1)	nb	nb	nb	nb	nb	-

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Foliumzuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
				de (SEM): T0 262,4 (45,1), T1 624,8 (47,5), T2 395,6 (44,4)							
HAVEN studie [36, 38]	2003	481	17 maanden na zwangerschap, moeders van kinderen met en zonder hartafwijkingen, 33 jaar, West Nederland	Case: 157 (mediaan ; IQR 118–200) Control: 165 (mediaan ; IQR 129–198)	-	-	-	-	-	54% hartafwijking groep, 59% controle groep, niet significant verschil	
Healthy pregnant [56]	2004-2009	529	25% ≥41 weken, 30 jaar, Veendam en Groningen	-	-	-	-	89%	11%	46%	Correct gebruik was lager bij een lager opleidingsniveau (niet significant)
HERNIA studie [57]	2006-2009	46	Zwangere vrouwen (30 weken), 35	-	-	-	-	-	17%	83% in controle groep,	

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Folium-zuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
			jaar, inclusief niet-Nederlandse afkomst, Rotterdam							74% in de groep met een kind met een longafwijking	
Maastricht cohort and intervention study about pregnancy related girdlepain [58]	2000-2002	7526	Zwangere vrouwen (tijdstip van meting onduidelijk), ≥18 jaar, Zuid-Oost Nederland	-	-	-	-	63%	37%		
Parents to Be [59]	2003	1740	Zwangere vrouwen (89% ≥ 37 weken), 43% 30-34 jaar, incl. niet-Nederlandse afkomst	-	-	-	-	-	-	86% in preconceptiezorg groep, 53% in standaardzorg groep	Voorlichting tijdens preconceptie verhoogt de kennis en het gebruik van foliumzuur-supplement
PIAMA [60]	1996-1997	3786	Zwangere vrouwen (40 weken), 30-31 jaar, incl. niet-	-	-	-	-	80% ^e	34%		Lager opleidingsniveau, niet eerste kind

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Folium-zuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
			Nederlandse afkomst								
Rotterdam Predict Studie [61]	2009-2014	228	Zwangere vrouwen (7 weken), 32 jaar (mediaan), incl. niet-Nederlandse afkomst, Rotterdam	-	39 (range 11-142)	97%	-	-	-	--	-
<i>Studies without a cohort or study name</i>											
Bliek, et al. [62]	1998-2003	258	Zwangere vrouwen, 31 jaar	-	-	Cases: 58%, controles: 76%, significant verschil	-	-	-	-	-
Brouns, et al. [46]	<2008	192	Zwangere vrouwen (18 weken), 33 jaar, Rotterdam	-	Vruchtwater: Cases (geboorte afwijkingen): 5,6 (IQR 3,4-11,7), controles 6,4 (IQR 4,3-9,8)	-	-	-	-	-	-
de Smit, et al. [63]	2007-2008	21	Zwangere vrouwen, 33	-	-	-	-	-	-	50% interventie	

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Folium-zuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
			jaar, Oost Nederland							groep, 55% controle groep, niet significant	
Groen in 't Woud, et al. [64]	deliveredate 1990-2013	2601	Moeders, 43% 30-34 jaar, Nijmegen	-	-	-	-	Controles: 57%, patiënten: 66%	Controles: 39%, patiënten: 33%		
Hogeveen, et al. [40]	2002-2004	366	Zwangere vrouwen (30-34 weken), 33 jaar, Nijmegen	-	Plasma moeders: 9,1 (IQR 6,1-16,4) Kinderen, navelstreng: 30 (IQR 22-46)	57	-	-	-	--	-
Obermann-Borst, et al. [65]	2003-2007	120	Zwangere vrouwen (kind 17 maanden), 31 jaar, Rotterdam	-	-	28	-	-	-	-	
Poels, et al. [66]	2015-2016	540	Zwangere vrouwen (7-10 weken), 39% 30-34	-	-	Controles: 59%, interventie : 67%	Controles: 39%, interventie: 32%	-	Controles: 2% - Interventie:0%		Leeftijd, opleidingsniveau, eerste zwangerschap

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Folium-zuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
			jaar, Zeist, lokale campagne voor preconceptie leefstijl veranderingen								
Vujkovic, et al. [67]	1999-2001	131	Moeders, 15 maanden na zwangerschap, 31 jaar, Nijmegen	-	Per kwartiel Mediterraan diet: 11,7-19,2 (eenheid nb; serum; range 2,4-680), 564-834 (eenheid nb; rode bloedcellen; range 139-3998)	-	-	-	-	3% spina bifida groep, 48% controle	-
Zetstra-van der Woude, et al. [68]	2009	486	Zwangere vrouwen (aantal weken zwanger nb), 27% 30-34 jaar, Noord Nederland, incl. niet-Nederlandse	-	-	-	-	80%	15%	52%	Leeftijd, ongeplande zwangerschap, eerste kind, geboorte land

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatie-kenmerken ^b	Foliumzuur-inname uit voeding (µg/d)	Serum folate (nmol/l, mediaan)	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik na bekend worden zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap ^c	Niet gebruikers	Correct gebruik ^d	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
afkomst											
<i>Reports</i>											
TNO (2008) [69]	2006-2007	333	Moeders, 28 jaar, Allochtone vrouwen	-	-	-	-	60%	40%	-	Leeftijd, eerste kind, opleidingsniveau en kennis van de Nederlandse taal
TNO (2014) Eet complete test [44, 70]	2011-2014	1526	Kinderen, 11-48 maanden	156 (DFE; gemiddelde, SD 47)	-	-	-	-	-	-	-

a Indien er meerdere referenties beschikbaar waren voor een studie, is de referentie met het grootste aantal deelnemers, of de duidelijkste omschrijving van de methodiek gebruikt voor de gegevens in deze tabel; b inclusief gemiddelde leeftijd van de populatie en gemiddeld aantal weken zwangerschap bij de inclusie in de studie; c bevat zowel enig gebruik, als correct gebruik van foliumzuur supplement tijdens de zwangerschap; d Correcte duur van foliumzuur supplementen gebruik (4 weken voor de zwangerschap, tot 8 weken na de conceptie), exclusief de hoeveelheid foliumzuur; e Een aantal vrouwen gebruikten meerdere type supplementen met foliumzuur (e.g. foliumzuur, prenatale vitaminen, multivitaminen). DFE= dietary folate equivalents; IQR= interkwartielafstand; nb= niet bekend; SD = standaard deviatie; SEM = standaard fout van het gemiddelde.

Tabel 6. Overzicht van mediane foliumzuurstatus gegevens van zwangere vrouwen, op basis van Tabel 5.

Onderzoek ^a	Jaar	n	Populatiekenmerken ^b	Gemiddelde leeftijd	Foliumzuur (nmol/l, mediaan)	Type monster
ABCD-studie [41]	2003-2004	4234	Zwanger (16 weken), Amsterdam, inclusief niet-Nederlandse afkomst	32 jaar (mediaan)	12,0 (8,4-17,0) (in niet gebruikers), 31,3 (IQR 22,4-44,0) (gebruikers voor en tijdens zwangerschap)	Serum
Generation R Studie [53, 54]	2002-2006	7346	Zwanger (14 weken), Rotterdam, inclusief niet-Nederlandse afkomst	30 jaar	15,7 (90% range 6,2- 34,3)	Plasma
GLIMP2 studie [39]	2015-2017	105	Zwangere vrouwen, (preconceptie, 12 en 24 weken), 32 jaar, Oost-Nederland, gedeeltelijk met verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes en hoog opgeleid	32 jaar	Gemiddelde (SEM): preconceptie 29,3 (2,2), 12 weken 41,1 (2,1), 24 weken 29,7 (2,1)	Plasma
Rotterdam Predict Study [61]	2009-2014	228	Zwanger (7 weken), Rotterdam, inclusief niet-Nederlandse afkomst	32 jaar (mediaan)	39,0 (range 11-142)	Rode bloedcellen
Brouns <i>et al.</i> [46]	-	192	Zwanger (18 weken), Rotterdam	33 jaar	Cases (geboorte afwijkingen): 5,6 (IQR 3,4-11,7); controle: 6,4 (IQR 4,3-9,8)	Vruchtwater
Hogeveen <i>et al.</i> [40]	2002-2004	366	Zwanger (30-34 weken), Nijmegen	33 jaar	Moeders: 9,1 (IQR 6,1-16,4) Kinderen: 30 (IQR 22-46)	Plasma, navelstreng plasma
Vujkovic <i>et al.</i> [67]	1999-2001	131	Moeders, 15 maanden na zwangerschap, Nijmegen	31 jaar	Per kwartiel Mediterraan diet: 11,7-19,2 (eenheid nb; serum), 564-834 (eenheid nb; rode bloedcellen)	Serum, rode bloedcellen

a Indien er meerdere referenties beschikbaar waren voor een studies, is de referentie met het grootste aantal deelnemers, of de duidelijkste omschrijving van de methodiek gebruikt voor de gegevens in deze tabel; b inclusief gemiddeld aantal weken zwangerschap bij inclusie in de studie. IQR= interkwartielafstand; nb= niet bekend; SEM = standaardfout van het gemiddelde.

Tabel 7. Overzicht van (lopende) studies in zwangere vrouwen gericht op hun voedingsinname en -status.

Cohortnaam	Periode	Populatie	Metingen				Locatie, Organisatie	Opmerkingen
			Foliumzuur supplement gebruik	Foliumzuur-inname	Folaat-status	Geboortefwijkingen		
Lifelines [71]	2010-2014	0-3 jaar	Ja, vragenlijst	Nb	Nb	Ja, vragenlijst	Noord Nederland, Lifelines	Catalogus van metingen is online beschikbaar zie referentie [71]
Lifelines NEXT [72]	2016-werving tot okt 2019	Zwangeren, vanaf de derde maand van zwangerschap Eerste levensjaar baby. Metingen bij 12 en ≥ 28 weken.	Ja, vragenlijst	Mogelijk, FFQ WUR	Mogelijk, serum en plasma van de moeder	Ja, via bevallingskaart	Noord Nederland, Lifelines	Over het algemeen hoog opgeleid en uit de 3 noordelijke provincies. Mogelijk een follow-up navraag uit te voeren
Generation R Next [73]	Start 2017	Vrouwen met een kinderwens, metingen bij 7, 9, 11, 30 weken	Ja (supplement gebruik), methode nb	Mogelijk, dieet navraag	Mogelijk, bloedsamples	Nb	Rotterdam, Erasmus MC	Metingen zoals bij Generation R?
YOUth Baby & Kind [74]	Start 2015	Zwangeren Kinderen gevolgd tot leeftijd van 18 jaar	Foliumzuur, FFQ	Mogelijk, vitamine gebruik via vragenlijst	Mogelijk, bloedsamples	Mogelijk, bevalling navraag via vragenlijst	Utrecht, Universiteit Utrecht	Vragenlijst bevalling mogelijk inzicht in geboortefwijkingen?
PRIDE study	2011-	Zwangere	Ja	Ja, Voedings-	Ja, serum en	Ja	Nijmegen &	Hun doelstelling

Cohortnaam	Periode	Populatie	Metingen				Locatie, Organisatie	Opmerkingen
			Foliumzuur supplement gebruik	Foliumzuur-inname	Folaat-status	Geboortefwijkingen		
[75]	werving loopt nog	vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en kinderen tot 2 jaar		inname, FFQ WUR (alleen zwangere vrouwen)	plasma van subgroep		Nederland, RadboudUMC	o.a.: Supplement gebruik tijdens het begin van de zwangerschap Vragenlijsten bevatten mogelijk inzicht in geboortefwijkingen?
GLIMP [76]	2010-2014	Vrouwen die bevielen in het ziekenhuis	Nb	Nb	Nb	Mogelijk, gegevens vanuit medische dossiers	Ziekenhuis Gelderse Vallei	Thesis M. Looman.
GLIMP2 [39, 77]	2015-2017	Vrouwen met een kinderwens of <24 weken zwanger, metingen voor conceptie, bij 12, 24 weken en 6-12 weken na bevalling	Voedingsinname, FFQ & 24h recall	Supplement gebruik via vragenlijst	Ja, plasma bepaling	Mogelijk, gezondheidsvragenlijst	Ede, Arnhem en Doetinchem	Gedeelte van de vrouwen heeft een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes en hogere opleiding
TOP-mama [78]	2016-2020 (Maastricht) 2019-.. (Heerlen)	Vrouwen met een kinderwens of <12	Ja, via Slimmer Zwanger	Ja, 7 dagen voedingsdagboek	Nee, wel vitamine D status	Ja	Maastricht UMC+, Maastricht, Heerlen	Levensstijl interventie op overgewicht, stress, alcohol

Cohortnaam	Periode	Populatie	Metingen			Geboorte-afwijkingen	Locatie, Organisatie	Opmerkingen
			Foliumzuur supplement gebruik	Foliumzuur-inname	Folaat-status			
		weken zwanger, met een BMI ≥ 25 , tussen 18-40 jaar. Metingen tijdens preconceptie tot 1 jaar. Slimmer Zwanger interventie.						gebruik en roken.

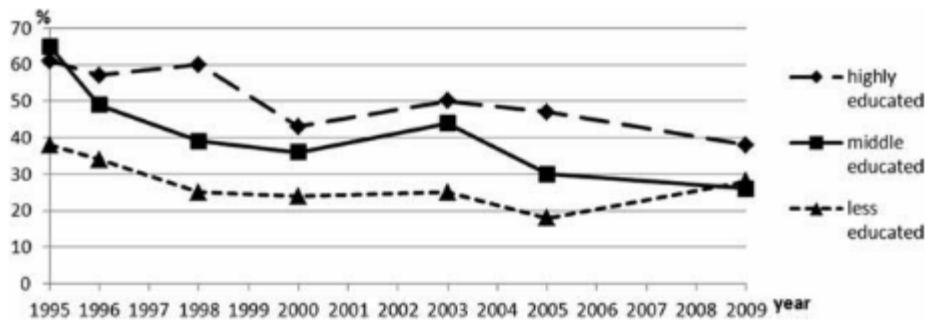
Nb = niet bekend.

5.1.3 Foliumzuurkennis en -gebruik rondom de zwangerschap

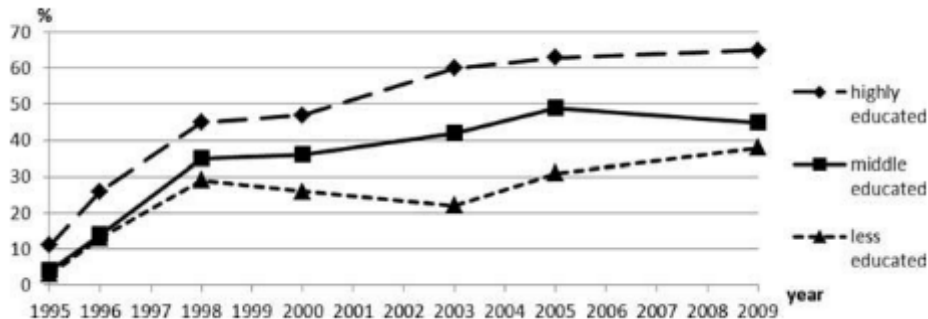
In 2005 is er door het ministerie van VWS de Taskforce Foliumzuur opgericht, met als doel om het correct gebruik van foliumzuur rondom het zwanger worden te verhogen naar 70% in 2010 [1]. In Tabel 5 is een overzicht weergegeven van beschikbare studies die foliumzuursupplementgebruik hebben nagevraagd. Het percentage van correct gebruik van de foliumzuursuppletie varieert sterk van 3-86%. Het lage percentage van 3% komt voor in een groep vrouwen die een kind kregen met een geboortefwijking [67]. In de meeste studies ligt het percentage correct gebruik ongeveer tussen de 40-90%. Dit percentage is berekend op basis van zelf gerapporteerd gebruik van foliumzuur.

De Rotterdam Predict Studie geeft aan dat 97% van de vrouwen begon met slikken van foliumzuursupplementen voor de conceptie [79]. Dit hoge percentage hangt waarschijnlijk samen met het feit dat deze vrouwen bewust zwanger zijn geworden, een gedeelte van de vrouwen had een zwangerschap via IVF.

EUROCAT brengt sinds 1995 geboortefwijkingen in kaart, ook vragen ze het foliumzuurgebruik tijdens de zwangerschap na [51]. In 2009 was 87% van de zwangere vrouwen in Noord-Nederland op de hoogte van het belang van foliumzuur rondom het zwanger worden, maar slechts een derde van de vrouwen wist de periode van het correct gebruik (Figuur 3). Ongeveer de helft van de vrouwen (52%) gebruikte foliumzuur tijdens de aanbevolen periode (Figuur 4), het is echter onduidelijk welke hoeveelheid foliumzuur zij slikten. In de periode 1995-2009 was er een stijgende lijn te zien in het aantal foliumzuurgebruikers die het correct gebruiken. Er is echter een groep vrouwen die foliumzuur niet tijdens de gehele aanbevolen periode gebruikt, en mogelijk niet in de aanbevolen hoeveelheid, met name bij vrouwen met een lager opleidingsniveau.



Figuur 3. Percentage van vrouwen met juiste kennis over de aanbevolen periode voor foliumzuurgebruik, per opleidingsniveau, over de tijd [51].



Figuur 4. Percentage van vrouwen met correct gebruik van foliumzuur tijdens de aanbevolen periode, per opleidingsniveau, over de tijd [51].

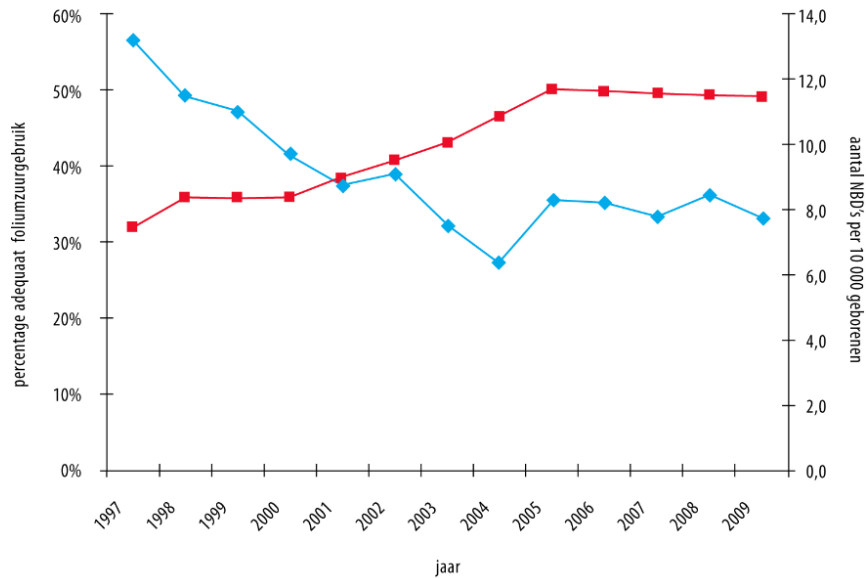
Uit de EUROCAT data blijkt een verbetering in het gebruik onder vrouwen met een lage opleiding. Het is nog onduidelijk of dit doorgezet is in de periode na 2009 en of dit mogelijk verband heeft met de aangeboden preconceptiezorg. In het Jaarboek Zorg 2016 [80], vanuit de perinatale registratie, wordt niet beschreven hoeveel vrouwen gebruik maken van foliumzuursuppletie.

Uit de wetenschappelijke referenties (Tabel 5) en EUROCAT data kwam naar voren dat het niet gebruiken van foliumzuursuppletie samenhangt met een lagere sociaaleconomische status, een niet-westerse afkomst, een lager opleidingsniveau en de geboorte van het eerste kind. De voornaamste bronnen voor foliumzuur kennis waren de media, daarnaast waren de gezondheidsprofessionals, familie en kennissen belangrijke bronnen.

5.1.4

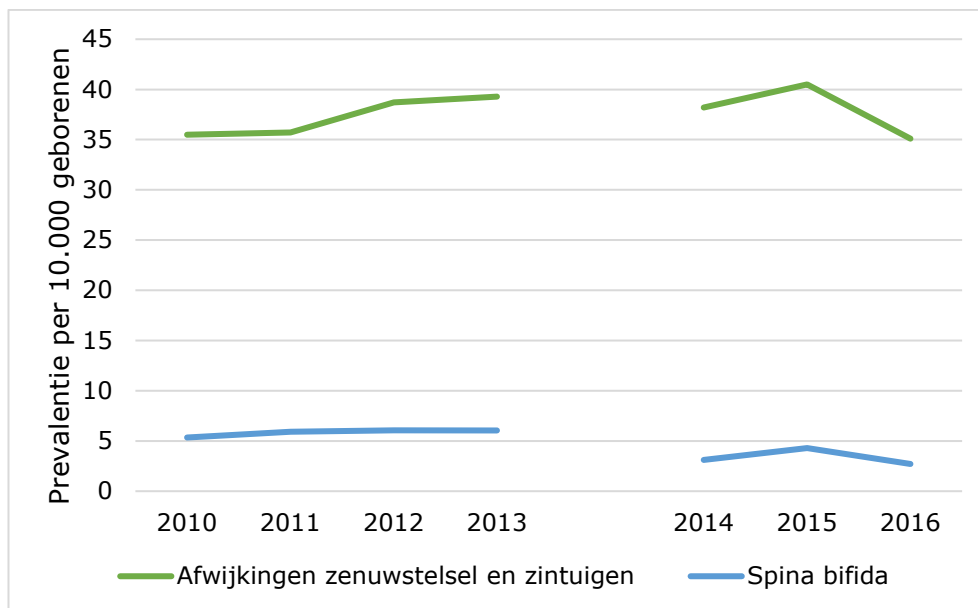
Foliumzuursuppletie en de prevalentie van geboortefwijking

Foliumzuursuppletie is belangrijk voor het voorkomen van neuraalbuusdefecten zoals een open ruggetje (spina bifida) [81]. EUROCAT brengt sinds 1995 de prevalentie van geboortefwijkingen in kaart [51]. In opdracht van het ministerie van VWS heeft TNO de prevalentie van geboortefwijkingen tussen 2001 en 2012 in kaart gebracht [82]. Uit de EUROCAT en TNO gegevens blijkt dat het percentage adequaat foliumzuurgebruik toenam in de periode 1997-2004 en dat dit samenging met een afname van de prevalentie neuraalbuusdefecten in dezelfde periode (Figuur 5). Na 2005 lijken de stijging in foliumzuurinnname en de daling in de neuraalbuusdefecten echter te stagneren. De doelstelling, 70% correct foliumzuurgebruik in 2010, lijkt niet behaald te zijn [83]. Het is onduidelijk hoe deze trends zich hebben ontwikkeld na 2010. Wel is er recentere informatie beschikbaar over de prevalentie van geboortefwijkingen.



Figuur 5. Prevalentie van neuraalbuisdefecten (NBD) in (♦), en het percentage vrouwen dat foliumzuur gebruikte (■) in de periode 1997-2009, op grond van 6 metingen in verschillende jaren en afgeleide schattingen [82].

Gegevens uit Perined laten zien dat in 2014-2016 het percentage pasgeborenen met geregistreerde aangeboren afwijkingen circa 3% was. Dit komt neer op jaarlijks ongeveer 5000 pasgeborenen geregistreerd met een afwijking. In 2016 was dit percentage het laagst (2,8%) en significant minder dan in 2014 (3,1%) [84]. Op orgaanstelselniveau is er ook een lagere prevalentie van geregistreerde afwijkingen voor het zenuwstelsel en zintuigen: 38,2 in 2014 en 35,1 in 2016 per 10.000 pasgeborenen. Hier maakt het neuraalbuisdefect spina bifida deel van uit. In 2016 was de geregistreerde prevalentie voor spina bifida 2,71 per 10.000 pasgeborenen. In figuur 6 zijn de prevalenties weergegeven sinds 2010. Vanwege een methodologische verandering (nieuwe analysetechniek en ander inclusiecriteria voor zwangerschapsduur) heeft het TNO alleen gekeken naar veranderingen tussen 2014 en 2016. De oorzaak van de daling in de prevalentie is niet helemaal duidelijk. Onderregistratie is altijd aanwezig en TNO suggereert dat deze onderregistratie mogelijk (tijdelijk) is verslechterd door de invoering van nieuwe elektronische patiënt dossiers in een aantal ziekenhuizen.



Figuur 6. Geregistreeerde prevalentie van afwijkingen aan het zenuwstelsel en zintuigen, en de subgroep spina bifida, per 10.000 geboren in 2010-2016 [84]. Trendbreuk tussen 2013 en 2014 vanwege aangepaste methodiek.

Foliumzuurgebruik is lager onder vrouwen met een lagere sociaaleconomische status, het is echter onduidelijk of er ook een hogere prevalentie van geboortefwijkingen is in deze groep vrouwen. Mogelijk kan er aan de hand van de gegevens uit Perined of EUROCAT na worden gegaan of er een verband is tussen de sociaaleconomische status en geboortefwijkingen en of het gebruik van foliumzuur hier invloed op heeft.

Conclusie: Uit de Voedselconsumptiepeiling (2012-2016) blijkt dat een deel van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd een inadequate foliumzuurinname hebben. Van de vrouwen in de leeftijd 19 t/m 30 jaar heeft circa een derde een inname onder de aanbeveling. Van de vrouwen in de leeftijd 31 t/m 50 jaar is dit ongeveer een kwart. Voor kinderen in de leeftijd van 1 tot 3 jaar is het risico op een inadequate inname klein. Het percentage vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een inadequate foliumzuurinname is redelijke gelijk gebleven ten opzichte van de Voedselconsumptiepeiling uit 2007-2010 (28%, 19-30 jaar).

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven ontbreken gegevens over de foliumzuurinname in een representatieve populatie en met kwalitatief goede studiemethoden. Er zijn meerdere studies beschikbaar met statusonderzoek bij zwangere vrouwen. Het is echter onduidelijk of en hoeveel vrouwen een te laag foliumzuurgehalte hebben en de studies zijn niet representatief voor zwangere vrouwen in Nederland. Voor de interpretatie is het belangrijk dat toekomstig onderzoek nagaat of er foliumzuursuppletie gebruikt is, de periode van gebruik én wat de dosering is. Ook is het belangrijk dat er duidelijkheid is over de referentiewaarde die gehanteerd wordt voor foliumzuurstatus in zwangere vrouwen.

Ongeveer 40-90% van de vrouwen lijkt, in de periode 1999-2009, foliumzuur te slikken in de correcte periode voor en tijdens de zwangerschap. De grote variatie in gebruik hangt samen met o.a. het opleidingsniveau en het ontvangen van preconceptiezorg. In 2009 gebruikten minder dan 40% van de vrouwen met een lager opleidingsniveau foliumzuur tijdens de aanbevolen periode. De doelstelling, 70% correct foliumzuurgebruik in 2010, lijkt niet behaald te zijn. Het is onduidelijk hoe het foliumzuurgebruik zich sinds 2010 heeft ontwikkeld.

Mogelijk kunnen lopende cohorten gebruikt worden om meer inzicht te krijgen in de foliumzuurinname, -status en het -supplement gebruik, maar er moet daarvoor verdere navraag gedaan worden over de beschikbaarheid en kwaliteit van de data.

Op basis van de meest recente landelijke gegevens (Perined, 2014-2016), lijkt de prevalentie van geboortefwijkingen af te nemen. De oorzaak van de daling in de prevalentie is niet geheel duidelijk. Ook is het niet bekend wat het effect is van het foliumzuurbeleid op de prevalentie van geboortefwijkingen. Ook is het onduidelijk wat de prevalentie van geboortefwijkingen is bij vrouwen met een lagere sociaaleconomische status, en het gevolg van het inzetten van preconceptiezorg bij deze populatie.

6 Beleid en de effecten in het buitenland

Dit hoofdstuk beschrijft het foliumzuurbeleid in het buitenland en het effect daarvan op geboortefwijkingen. In Europa is er geen verplicht verrijkingsbeleid, in landen buiten Europa komt dit wel voor. Daarom wordt het foliumzuurbeleid apart besproken voor landen in Europa (paragraaf 6.1) en landen buiten Europa (paragraaf 6.2).

6.1 Foliumzuurbeleid en effecten op geboortefwijkingen in Europa

In Europa is er geen verplichte verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur. Wel zijn er aanbevelingen voor het gebruik van foliumzuur rondom het zwanger worden. Hieronder worden deze aanbevelingen beschreven. Ook wordt weergegeven wat het foliumzuurgebruik is en wordt informatie gegeven over de prevalentie van geboortefwijkingen. Daarnaast worden enkele voorbeelden gegeven van voorlichtingscampagnes over gebruik van foliumzuur rondom het zwanger worden.

6.1.1 Aanbevelingen

In Tabel 8 is een overzicht opgenomen met de nationale foliumzuur-aanbevelingen voor vrouwen rondom het zwanger worden, op basis van een review artikel uit 2016 van Cawley *et al.* [85] en een RIVM vragenlijst verstuurd in 2017-2018 aan alle leden van de EU-expertcomité voedingssupplementen en verrijking. De aanbevolen dosis komt overeen tussen de landen (400 µg per dag), maar er is wel verschil in de aanbevolen periode. Het overgrote deel van de landen beveelt aan om vóór de zwangerschap te starten met foliumzuur.

Meestal wordt er niet beschreven hoeveel weken voor de zwangerschap begonnen moet worden met de suppletie. In een aantal gevallen wordt aanbevolen om bij het stoppen van de anticonceptie te beginnen met foliumzuursuppletie. Hoewel in de meeste landen het advies geldt voor vrouwen die een zwangerschap plannen, zijn er een aantal landen dat zich in hun advies ook specifiek richt op alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd (Frankrijk, Malta, Noorwegen, Portugal, Zwitserland). Het algemene advies is om te blijven slikken tot het eind van het eerste trimester van de zwangerschap.

Hoewel er geen verplichte verrijking met foliumzuur is in Europa, wordt de discussie daarover wel regelmatig gevoerd. Zo is er een Duitse scenario-analyse uitgevoerd naar de verrijking met foliumzuur [86] (Bijlage 1). Hieruit bleek dat foliumzuurverrijking van voedingsmiddelen het percentage van de bevolking dat de aanbevelingen haalt aanzienlijk verhoogt, maar dat slechts 50% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd de aanbeveling haalt. In dit scenario was er wel een hoger percentage van de bevolking met een inname boven de bovengrens (5%). Dit waren mensen die ook foliumzuursupplementen gebruikten. In Groot-Brittannië wordt meel al verrijkt met ijzer, calcium, thiamine (vitamine B₁) en niacine (vitamine B₃) [87]. Op dit moment wordt verplichte verrijking van meel met foliumzuur overwogen [88]. Recent is er een open consultatie geweest over de mogelijke verrijking met foliumzuur [89]. Onder anderen de mening over verrijking, mogelijke kosten en alternatieven werden nagevraagd.

Tabel 8. Overzicht van foliumzuuraanbevelingen voor vrouwen rondom het zwanger worden, in Europa. Aangepast op basis van het review artikel van Cawley et al. [85] en een RIVM vragenlijst verstuurd (2017-2018) aan alle leden van de EU-expertcomité voedingssupplementen en verrijking.

Country	Government body	Target	Duration	Dosage (µg per day)	Status	Year
Austria	Austrian Paediatric Society and the Austrian Society of Prenatal and Perinatal Medicine	Women planning a pregnancy	Preconception to 8 weeks of gestation	400	Unofficial	1998
Belgium	Flemish Government: Kind & Gezin	Women planning a pregnancy	Prior to conception to 13 weeks of pregnancy	400	Unofficial	-
Croatia	-	Women planning a pregnancy	Recommends to take folic acid 4 weeks prior to conception Target: Every woman before starting a pregnancy	400	Unofficial	-
Czech Republic	Ministry of Health	-	-	-	-	-
Denmark	Danish Health Authority	Pregnant women and women planning a pregnancy	Preconception to 12 weeks of pregnancy	400	Official	-
Finland	National Institute for Health and Welfare in Finland	Pregnant women and women planning a pregnancy	2 months prior until 12 weeks of pregnancy	400	Official	

Country	Government body	Target	Duration	Dosage (µg per day)	Status	Year
France	State Secretary of Health set up an expert group	Women planning a pregnancy or women of child-bearing age	Folic acid recommended prior to conception or for 4 weeks prior to conception	400	Official	2000
Germany	German Nutrition Society, German Society of Obstetrics and Gynaecology, German Society of Human Genetics, German Society of Paediatrics and Adolescent Medicine, German Society of Neuropaediatrics	Women planning a pregnancy	4 weeks prior to pregnancy	400	Unofficial	1994-1995
Greece	Ministry of Health	-	-	-	-	-
Hungary	National Board of Gynaecologists	Women planning a pregnancy	-	400	Unofficial	1999
Ireland	Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive	Women planning/likely to become pregnant	4 weeks prior to pregnancy to 12 weeks of pregnancy	400	Official	2013

Country	Government body	Target	Duration	Dosage (µg per day)	Status	Year
Italy	Italian Network for the Promotion of FA for the Prevention of Congenital Defects	Women planning a pregnancy	4 weeks prior to conception	400	Official	2004
Latvia	Ministry of Health of the Republic of Latvia	Women planning a pregnancy	Prior to conception and during pregnancy	400	Official	2017
Lithuania	Ministry of Health	Pregnant women	During the first 12 weeks of pregnancy	400	Official	2013
Luxembourg	Ministry of Health	Pregnant women and women planning a pregnancy	4 weeks prior to 12 weeks of pregnancy	400	Official	-
Malta	Malta Congenital anomalies register-half yearly report 1999	Women of childbearing age	Initially dietary recommendation only, women of child-bearing age subsequently advised to take a supplement	-	Official	2000
Netherlands	Health Council	Pregnant women and women planning a pregnancy	at least 4 weeks prior to conception to 8 weeks of pregnancy	400	Official	2008
Norway	Norwegian directorate of health	Women of reproductive age	Preconception to 12 weeks of pregnancy	400	Official	2012

Country	Government body	Target	Duration	Dosage (μg per day)	Status	Year
Poland	Department of Epidemiology, Institute of Mother and Child, Warsaw	All women of child-bearing age	None given, just refers to preconception supplementation	400	Official	1999
Portugal	Directorate General of Health, Maternal, Child and Adolescence Division	All women of child-bearing age	At least 3 months prior to stopping contraception	-	Official	2006
Romania	National Institute of Public Health	-	-	-	-	-
Slovenia	Nutrition Centre (Inštitut za nutricionistiko)	Pregnant women and women planning to become pregnant	4 months prior to conception till end of the first trimester	400	Unofficial	2016
Spain	Ministry of Health, Spain.	Women planning a pregnancy	Duration: folic acid recommended to be taken 1 month preconception	400	Official	2001 and 2003
Sweden	National Board of Health and Welfare.	Women planning a pregnancy	Folic acid recommended to be taken for 1 month preconception to end of the first trimester	400	Official	1996, 2001

Country	Government body	Target	Duration	Dosage (µg per day)	Status	Year
Switzerland	Public Health Officer for the canton of Vaud, at the request of the University Department of Gynecology and Obstetrics, Federal Office of Public Health.	Women planning a pregnancy, women without safe contraception	Folic acid recommended to be taken 4 weeks before conception to 12 weeks after conception	400	Official	2002
UK	NHS choices	Women planning a pregnancy	preconception till 3 months of pregnancy	400	Official	2013
UK: Scotland	NHS Health Scotland	Women planning a pregnancy	preconception till 3 months of pregnancy	400	Official	2011

6.1.2 *Foliumzuursupplementgebruik*

Afhankelijk van de studie wordt in Nederland het gebruik van foliumzuur in de correcte periode (voor en tijdens de zwangerschap) geschat op ongeveer 40-90% van de vrouwen. Deze range lijkt overeen te komen met andere Europese landen, er zijn echter weinig recente gegevens van foliumzuurgebruik beschikbaar (Tabel 9).

Er zijn wel gegevens beschikbaar over de mogelijk achterliggende redenen voor het niet (correct) gebruiken van foliumzuur rondom het zwanger worden. Een reden kan zijn, dat kennis over de noodzaak van foliumzuur ontbreekt. In 2009 is er een onderzoek uitgevoerd in 18 Europese landen, waarbij foliumzuurgebruik werd nagevraagd [90]. In totaal namen 22.925 vrouwen deel aan het onderzoek. Van deze vrouwen gaf 70% aan van foliumzuur gehoord te hebben, 40% gaf aan het belang van foliumzuur te weten, maar slechts 17% kon aangeven dat het om een verlaging van een open ruggetje/spina bifida ging. In ander onderzoek (n=24) werden andere redenen genoemd voor het niet gebruiken van foliumzuur rondom het zwanger worden, namelijk ochtendmisselijkheid, een druk leven, andere zorgen met een hogere prioriteit en een slecht geheugen waardoor het supplement niet dagelijks werd gebruikt [91]. Daarnaast noemden vrouwen hun ervaringen als overweging om geen foliumzuur te slikken. Bijvoorbeeld dat ook zonder gebruik van foliumzuursupplementen een gezond kind geboren kan worden (inclusief sceptisch over preventieve werking van foliumzuur), of omdat neuraalbuisdefecten niet in de familie voorkomen is het risico voor mij klein. De onderzoekers suggereren dat wellicht het afnemen van het aantal (zichtbare) neuraalbuisdefecten er toe leidt dat het als minder groot risico wordt gezien en vrouwen mogelijk minder geneigd zijn de aanbevelingen van de overheid op te volgen. De onderzoekers pleiten voor betere communicatie over de reden van foliumzuurgebruik en de ernst van neuraalbuisdefecten.

Communicatie over het belang van foliumzuur is belangrijk, maar ook over de dosering. Een Italiaanse studie laat zien dat minder dan de helft (40%) van de vrouwen informatie ontvangt over foliumzuur voor de zwangerschap [92]. En maar 8% kreeg informatie over de aanbevolen dosering. Bijna de helft van de vrouwen (45%) slikten meer dan 400 µg per dag, een klein gedeelte (7%) slikte minder dan 400 µg per dag. Deze onderzoekers pleitten voor preconceptiezorg om het bewustzijn van het nut van foliumzuur bij vrouwen te vergroten en daarnaast ook informatie te verstrekken over de gewenste dosering.

Tabel 9. Overzicht van gebruik van foliumzuursuppletie door vrouwen rondom het zwanger worden in Europese landen (exclusief Nederland).

Land	Gebruik voor de zwangerschap	Gebruik tijdens de zwangerschap*	Niet gebruikers	Correct gebruik	Mogelijke factoren voor het niet/minder gebruiken van suppletie preconceptie
Frankrijk		40%	54%		
Italië		95%	5%	19%	Geplande zwangerschap, leeftijd, opleidingsniveau, eerdere spontane abortus of stilgeboorte
Ierland	64%	93%			Leeftijd, inkomen, opleidingsniveau en alleenstaand

*Bevat zowel enig gebruik, als het correcte gebruik van foliumzuur in de aanbevolen periode rondom de zwangerschap.

6.1.3 Voorlichtingscampagnes

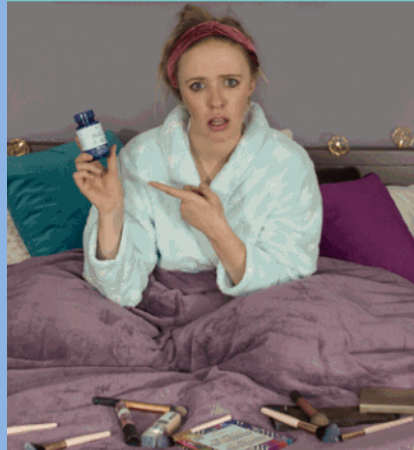
Ierland heeft een hoog percentage gebruikers van foliumzuur vóór de zwangerschap (Tabel 9). Mogelijk hangt dit samen met campagnes die zijn gevoerd. In 2015 werd in Ierland de campagne 'Babies Know the Facts About Folic' gehouden [95]. De campagne is gericht op vrouwen in de vruchtbare leeftijd die mogelijk (onbedoeld) zwanger zouden kunnen worden. De campagne omvatte onder anderen communicatie via Facebook, Twitter en YouTube en digitale advertenties met doorverwijzing naar de website www.safefood.eu/folicacid. Op deze website zijn feiten, mythes, een quiz en ervaringsverhalen te vinden. Daarnaast waren er video's beschikbaar waarin artsen (experts) aan het woord kwamen over geboorteafwijkingen en het belang van foliumzuur. Verschillende media die zich richtten op relevante doelgroepen (bijvoorbeeld ouders, bruiden) werden ingelicht over de campagne en gestimuleerd om de informatie te delen. Er waren posters beschikbaar die apotheken konden gebruiken om hun klanten te informeren. Ook werden apotheken en retailers gestimuleerd de campagne te delen via hun social media. Het aantal vrouwen met kennis over het slikken van foliumzuur tijdens de vruchtbare leeftijd nam toe (van 26 naar 75%). Het gebruik onder vrouwen, die geen kinderwens hadden, nam toe van 7 naar 14%. Hiervan gaf 38% van de vrouwen aan dat ze foliumzuur waren gaan gebruiken binnen 6 weken na de campagne.

In 2017 was er een vervolg campagne op social media: 'Stella' [96]. Via video's deelt een jonge vrouw haar verhaal over foliumzuurgebruik. Deze campagne was vooral gericht op vrouwen die mogelijk onbedoeld zwanger worden. Voor feiten over foliumzuur werd weer verwezen naar www.safefood.eu/folicacid. Er werd in deze campagne bewust gebruik gemaakt van een fictief personage waar de doelgroep zich mee kon identificeren.

'Hi Girls! Stella here.

Ever wondered what my morning routine is, what gems I got in my latest shopping haul, or what's in my handbag? Of course you have! Well, stay tuned for the inside scoop, plus a few extra tips of course.

Seeing as so many of you are asking, I thought I would put this front and centre! essential? Folic acid! Now I know what you're thinking. Oh my God, alert the presses! Stella is preggers! Sorry to starve you of some juicy goss girls, but I'm not trying for a baby.



The thing is, half of all pregnancies are unplanned, that's one in two. Me being me, I'm bound to be the one! So, if I was to have a surprise baby, taking a folic acid tablet daily now could help protect its brain and spine in the future. Simple as!

I hope you enjoy my videos. Be sure to get the folic facts here.'

Hoewel Ierland gebruik maakt van social media, is de meest gangbare vorm van voorlichting in andere Europese landen via folders en websites (Tabel 10). Het is echter onduidelijk hoe deze folders worden ingezet, welk bereik ze hebben en of ze effect hebben op het foliumzuursupplement gebruik.

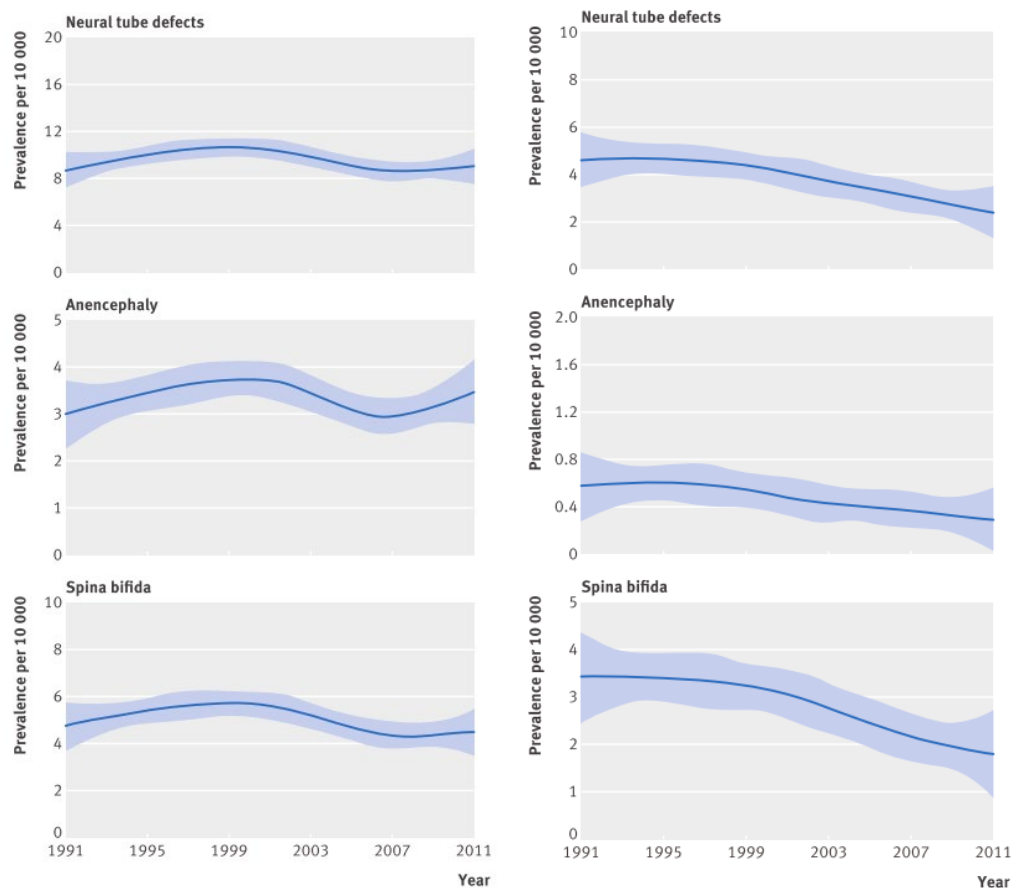
Tabel 10. Overzicht van voorlichtingscampagnes en materialen in Europa. Resultaten van een RIVM vragenlijst verstuurd (2017-2018) aan alle leden van de EU-expertcomité voedingssupplementen en verrijking.

Land	Voorlichting over foliumzuur
Letland	Ministry of Health of the Republic of Latvia (MoH) en het Centre for Disease Prevention and Control (CDPC) informeren zwangere vrouwen via hun website [97] , onder andere over foliumzuur. Daarnaast is er een infographic [98] gemaakt om te adviseren over gezonde voeding tijdens de zwangerschap
België	Website [99] en een folder [100] met informatie over foliumzuursuppletie en het belang van foliumzuur
Denemarken	Vrouwen worden voorgelicht via een folder [101] 'Gezonde gewoonten - voor en na de zwangerschap'. Hierin is onder anderen het advies opgenomen over foliumzuursuppletie
Finland	Er een folder [102] beschikbaar over voedingsaanbevelingen voor het gehele gezin: 'Samen eten - voedingsaanbevelingen voor families met kinderen'. Er is een apart hoofdstuk over de zwangerschap met aandacht voor foliumzuur uit voeding en supplementen
Luxemburg	Folder [103] 'Gezonde voeding tijdens de zwangerschap', welke o.a. wordt verspreid via gynaecologen

6.1.4

Geboorteafwijkingen

EUROCAT heeft in de periode van 1991-2011 de prevalentie van geboorteafwijkingen in Europa in kaart gebracht [104]. In de analyse zijn de volgende 19 landen meegenomen: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Groot Brittannië, Hongarije, Ierland, Italië, Kroatië, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Tsjechië en Zwitserland. Hieruit blijkt dat de prevalentie geboorteafwijkingen tussen 1991 en 2011 niet is afgenomen, de totale prevalentie van neuraalbuisdefecten was 9.1 per 10.000 geboren. De prevalentie van neuraalbuisdefecten bij levend geboren kinderen nam wel af (Figuur 7). De onderzoekers geven aan dat vrijwillige verrijking en aanbevelingen om de foliumzuurinname te verhogen niet voldoende zijn geweest om de prevalentie van geboorteafwijkingen te verlagen, en pleiten voor het overwegen van verplichte verrijking waarbij een afweging tussen de voor- en nadelen van verplichte verrijking gemaakt zou moeten worden.



Figuur 7. Trends in de totale prevalentie van niet-chromosoom neuraalbuisdefecten in Europa, 1991-2011 [104]. Links de prevalentie onder de totale groep kinderen (incl. voortijdig beëindigde zwangerschappen), rechts de prevalentie onder levend geboren kinderen.

6.2 Foliumzuurbeleid en effect op geboorteafwijkingen in landen buiten Europa met verplichte verrijking

Er zijn ook een aantal landen, buiten Europa, waar wel sprake is van verplichte verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur. In Tabel 11 is een overzicht gegeven van deze landen, hun foliumzuurbeleid en het effect op geboorteafwijkingen (zie voor verdere details Bijlage 2). Nieuw Zeeland heeft momenteel een verrijking op vrijwillige basis, het land is wel opgenomen in het overzicht omdat daar wel verplichte verrijking geweest is. In alle landen worden meel of andere graanproducten verrijkt met foliumzuur, in Nieuw Zeeland worden ook vruchtensappen verrijkt. Reductie van geboorteafwijkingen van 13%-57% zijn gerapporteerd, afhankelijk van het land en de type geboorteafwijking.

Tabel 11. Overzicht van foliumzuursuppletieadvies en verrijgingsbeleid in landen met verplichte verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur, en afname in geboorteafwijkingen.

Land	Foliumzuur-suppletieadvies	Geschiedenis van beleid	Huidig beleid		Geboorteafwijkingen	Opmerkingen
			Verrijkte voedingsmiddelen	Foliumzuur-verrijgingsgehalten		
Verenigde Staten [105]	Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zwangere vrouwen en lacterende vrouwen: 400 µg per dag	Geen verrijking (nb-1997) Vrijwillige verrijking (1997-1998) verplichte verrijking (1998-heden)	brood, tarwebloem, maismeel, mais- en tarwepap, rijst, macaroni en noodleproducten en ontbijtgranen	90-260 µg/100g; ontbijtgranen 400 µg per portie	-31% spina bifida -16% anencefalie (1998-1999 t.o.v. 1995-1996)	Er werd geen verdere significant afname gezien na de overgang van vrijwillige naar verplichte verrijking
Canada [106]	Vrouwen in de vruchtbare leeftijd: 400 µg per dag. Multivitamine met 400 µg foliumzuur, minstens 3 maanden voor de conceptie tot na de bevalling.	Verplichte verrijking (1998-heden)	bloem, pasta, maismeel, ontbijtgranen	0,15 mg/100 g bloem of maismeel toegevoegd en 0.20-0,27 mg/100 g pasta; ontbijtgranen 60 µg per portie	-46% neuraalbusdefecten (2002 t.o.v. 1993)	
Chili [107]		Verplichte verrijking (2000-heden)	tarwebloem	2,0-2,4 ppm	-57% neuraalbusdefecten (2001-2003 t.o.v. 1982-1999)	Andere Latijns-Amerikaanse landen verrijken ook hun tarwebloem, behalve Venezuela. Methodiek voor het monitoren van de neuraalbusdefecten is in de landen niet optimaal

Land	Foliumzuur-suppletieadvies	Geschiedenis van beleid	Huidig beleid		Geboorteafwijkingen	Opmerkingen
			Verrijkte voedingsmiddelen	Foliumzuur-verrijkinggehalten		
Nieuw Zeeland [108, 109] [110]	Vrouwen met een kinderwens: 800 µg per dag, minstens 4 weken voor de conceptie tot 12 weken na de conceptie. Hoge dosering in risico groepen (5000 µg per dag)	Verplichte verrijking (2009-2012) Ingetrokken in 2012. Vrijwillige verrijking (2012-heden)	Meel, ontbijtgranen, vruchtensappen	100 mg per portie, met het doel om 50% van het brood verrijkt te hebben	-37% neuraalbuisdefecten (2003 t.o.v. 1998)	In 2013 was slechts 14% van het brood verrijkt. Het is onduidelijk wat het effect van het huidige beleid is op het de prevalentie van neuraalbuisdefecten
Australie [111] [112]	Vrouwen met een kinderwens: 400 µg, 4 weken voor, tot 12 weken na de conceptie	Verplichte verrijking (2009-heden)	tarwemeel, voor de bereiding van brood	200-300 µg per 100 g bloem, met uitzondering van biologische bloem	-13-14% neuraalbuisdefecten (afhankelijk van regio wel/niet significant) (2008-2011 t.o.v. 1992)	De auteur geeft aan dat het onderzoek geen oorzaak en gevolg effect laat zien, en dat ook de korte periode, na het invoeren van de verplichtte verrijking een nadeel is van de monitoring

Nb= niet bekend.

Conclusie: In veel Europese landen wordt extra foliumzuur geadviseerd rondom het zwanger worden. De hoeveelheid die wordt geadviseerd is overal gelijk, de periode waarin dit geslikt moet worden varieert. Vooral wanneer gestart zou moeten worden met het slikken van foliumzuur varieert van land tot land. Er is geen verplichte foliumzuurverrijking in Europa, wel overweegt Groot-Brittannië om meel verplicht te verrijken met foliumzuur.

In totaal zijn er 4 landen die verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur verplichten: Verenigde Staten, Canada, Chili en Australië. In die landen lijkt de prevalentie van geboortefwijkingen af te zijn genomen sinds de invoering van foliumzuurverrijking. Er is echter aanvullend onderzoek nodig of de verrijking heeft geleid tot deze daling, en wat de effecten op de lange termijn zijn.

Er is weinig inzicht in nationale campagnes en strategieën die zijn gebruikt om foliumzuur gebruik te promoten. In Ierland wordt gebruik gemaakt van social media en een personage die aansluit bij de doelgroep. Het gebruik van foliumzuursupplementen ligt hoog in Ierland, mogelijk hangt dit samen met de campagnes die gevoerd zijn.

7 Projecten om het foliumzuurgebruik te stimuleren

In dit hoofdstuk worden de verschillende initiatieven beschreven, die sinds 2008 ondernomen zijn om het foliumzuursupplementgebruik van (zwangere) vrouwen in Nederland te verbeteren. Ook worden onderzoeken besproken die kijken naar de onderliggende factoren voor het niet gebruiken van foliumzuursuppletie.

Om het gebruik van foliumzuur te stimuleren heeft het ministerie van VWS in 2005 de Taskforce Foliumzuur opgericht, met als doel dat in 2010 70% van de vrouwen op een correcte manier foliumzuursuppletie gebruikten rondom de zwangerschap [1]. Er zijn in de periode 2005-2007 vier projecten ondersteund om het foliumzuurgebruik te verhogen, specifiek bij vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst en een lage sociaaleconomische status [1, 69].

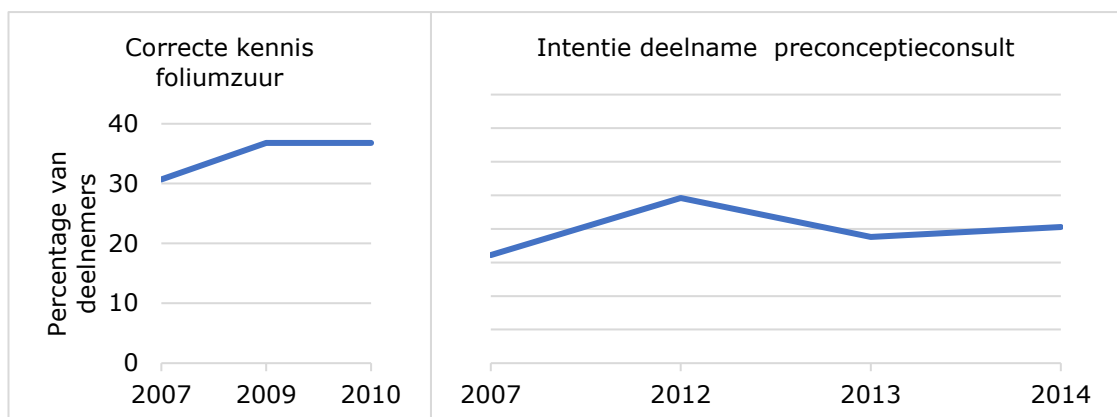
De vier projecten waren:

- Voorlichting door het Erfocentrum via de website (slikeerstfoliumzuur.nl, Zwangerwijzer.nl, Strakszwangerworden.nl) en gedrukt materiaal.
- Voorlichting door apotheken via informatie bij de anticonceptiepil (sticker op de verpakking en folder), begeleid door MediClara Projects.
- Mondelinge voorlichting met een ondersteunende folder, door het consultatiebureau, ontwikkeld door het VU Medisch Centrum, samen met MediClara Projects.
- Voorlichting van vrouwen met een lage sociaaleconomische status door twee verloskundige praktijken, door het de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV). Er werden verschillende benaderingen geprobeerd, waaronder voorlichting via het consultatiebureau, advertenties in huis-aan-huis bladen, voorlichtingsbijeenkomsten en het aansluiten bij andere gezondheid bevorderende projecten in deze doelgroep.

TNO heeft eind 2008 een monitoring uitgebracht over deze vier projecten en het effect van de interventies op de kennis over en het gebruik van foliumzuursupplementen bij vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst [69]. In het rapport is ook verdere informatie over de vier projecten terug te lezen. Uit de monitoring bleek dat de kennis over foliumzuur was toegenomen bij vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst. Het (zelfgerapporteerd) gebruik van foliumzuur bij deze groep vrouwen, tijdens de gehele aanbevolen periode, steeg van 9 naar 17%. De belangrijkste informatiebronnen voor de vrouwen waren: het sociale netwerk, de huisarts, verloskundige en gynaecoloog. Informatie werd voornamelijk gegeven via folders, posters, tijdens gesprekken en via het internet. Naast deze monitoring is ook een kwalitatief onderzoek uitgevoerd door TNO, naar het vergroten van het bereik van preconceptionezorg onder vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst. De geïnterviewde vrouwen gaven aan dat vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst open staan voor preconceptionezorg en het best te bereiken zijn via mensen die ze al kennen, zoals vrienden en familie, of via een bestaande activiteit.

In 2009-2010 heeft de landelijk DELIVER studie plaatsgevonden (n=5795) [113]. De studie keek naar de factoren die geassocieerd zijn met het niet gebruiken van foliumzuur rondom het zwanger worden. Vrouwen die geen foliumzuur gebruiken vóór de zwangerschap, waren vaker vrouwen met een niet-Westerse afkomst, werkloos, alleenstaand, jonger dan 25 jaar, meerdere kinderen, een religie hadden anders dan Christen of een laag of gemiddeld opleidingsniveau. Het niet gebruiken van foliumzuur kwam ook vaker voor bij vrouwen die rookten, alcohol dronken, lage gezondheidsstatus hadden en het gevoel geen zelfbeschikking te hebben over hun gezondheid. BMI, lichamelijke activiteit en de regio van het land waren niet geassocieerd met het niet gebruiken van foliumzuur. De associaties waren het sterkste voor alleenstaande (OR = 2,7, 95% CI = 1,6-4,6) en jonge vrouwen (≤ 25 jaar, OR: 2,0, 95%CI = 1,7-2,4) en vrouwen met een niet-Westerse afkomst (OR = 2,0, 95%CI = 1,5-2,7).

In 2009 startte het programma 'Ready for a Baby' in Rotterdam [114]. Als onderdeel van dit programma werd de kennis over foliumzuur en de intentie om preconceptiezorg te gebruiken onderzocht. Het bleek dat de kennis over foliumzuur toenam in de periode 2007-2009 met 20%: meer ondervraagden wisten dat vrouwen met een kinderwens foliumzuur moeten gebruiken. Hoewel de kennis toenam, bleef de kennis laag: slechts 37% gaf aan dat vrouwen met een kinderwens foliumzuur moeten gebruiken. Dit percentage was lager bij vrouwen met een lage sociaaleconomische status (27%) dan een hogere sociaaleconomische status (41%). De intentie om deel te nemen aan een preconceptieconsult steeg met 58% tussen 2007 en 2012 (Figuur 8) [114]. De onderzoekers geven aan dat voorlichting via scholen of gezondheidscentra mogelijk kan bijdragen aan het verbeteren van foliumzuurkennis. Daarnaast noemen ze het belang van voorlichting door leeftijdsgenoten (peers) en het betrekken van de partner, om zo vrouwen te bereiken die minder deelnemen aan reguliere zorg. Naast kennis over foliumzuur is het ook belangrijk om het daadwerkelijke gebruik van foliumzuur te meten, dit is voor deze studie onbekend.



Figuur 8. Trendanalyse voor correcte preconceptiezorg-kennis (2007, 2009, 2010) en de intentie om preconceptiezorg te gebruiken (2007, 2012-2014) [114].

Van 2001 tot 2016 liep het programma Zwangerschap en geboorte I, van ZonMw [115]. Het programma was erop gericht om kennis te

verkrijgen die helpt om de perinatale en maternale sterfte en morbiditeit in Nederland terug te dringen [116]. Er is een kennisnetwerk Geboortezorg gevormd, waarin 10 regionale consortia hun kennis delen (Bijlage 3). De evaluatie van het ZonMw programma is in 2018 gepubliceerd [115].

De volgende ZonMw projecten hadden betrekking op preconceptiezorg en foliumzuursupplementgebruik [117]:

- *'Slimmer' zwanger met een persoonlijk online coaching programma*
Een e-health coaching programma om mensen met een kinderwens te helpen hun leefstijl te verbeteren (zie ook 4.1 *Verschillende vormen van foliumzuurvoorlichting, E-health programma*) [118]. Er is onder andere aandacht voor foliumzuursupplement gebruik. Er wordt vervolgens persoonlijke coaching gegeven met weetjes en tips over foliumzuur, bijvoorbeeld over het belang van slikken tijdens de eerste 10 weken van de zwangerschap.
- *Begrijpelijke preconceptiezorg voor iedereen*
Dit project was onderdeel van Healthy Pregnancy 4 All, een landelijke cohort studie (2014-2016) naar de bevordering van preconceptiezorg voor autochtone vrouwen met een lage sociaaleconomische status [119]. Uit het project bleek dat de uitnodigingsbrief voor het kinderwensspreekuur niet aansloot bij de doelgroep. De brief was vaak niet gezien of vrouwen voelden zich niet aangesproken. De brief is vervangen door een flyer die beter was afgestemd op de doelgroep. Vrouwen gaven aan dat ze nu meer bereid waren om deel te nemen aan het spreekuur en de procedure beter begrepen. Het is echter onduidelijk of de deelname ook daadwerkelijk is toegenomen. De onderzoekers geven aan dat de communicatie mogelijk nog effectiever kan zijn door kanalen te gebruiken waar de doelgroep veel gebruik van maakt, zoals social media, blogs en vlogs. Ook is er binnen het programma gekeken naar de website *Zwangerwijzer.nl*. De vragenlijst bleek moeilijk in te vullen te zijn door vrouwen met een lagere sociaaleconomische status. Samen met het Erfocentrum is de website daarom aangepast, met een ander taalgebruik en eenvoudiger vraagstellingen. De website is nu toegankelijker, maar onduidelijk is of het ook effect heeft gehad op het gebruik van foliumzuur.
De studie Healthy Pregnancy 4 all-2 (2014-2017) was gericht op de interconceptiezorg. Vrouwen met een lagere sociaaleconomische status werden geïnformeerd vóór een volgende zwangerschap, met het idee dat de voorlichting effectiever zou zijn bij vrouwen die al eerder een kind gekregen hebben. Er werd onderzocht hoe vaak het interconceptieconsult gebruikt werd en of de zorg verbeterd door middel van 'Slimmer' zwanger coaching (zie boven). Vrouwen die voorlichting kregen tijdens een consultatiebureauvisite (6 maanden na de geboorte), hadden vaker de intentie om foliumzuur te gebruiken dan vrouwen die deze voorlichting niet kregen (65% ten opzichte van 42%) [63]. Het is helaas onduidelijk of de intentie ook tot een verhoging van het foliumzuur gebruik heeft geleid.
- *In gesprek over een toekomstige zwangerschap: hoe ver ga je?*

Dit project, van het Erasmus MC, liep van 2013-2016 en maakte gebruik van de Healthy Pregnancy 4 all populatie [120]. Het onderzoek richtte zich op de preconceptiezorg en de bijbehorende ethische kwesties: bijvoorbeeld het aandringen van gedragsveranderingen. Het bleek dat zorgverleners voorzichtig zijn met het geven van preconceptiezorg. Er worden nu onderwijsmodules aangeboden aan zorgverleners om hun kennis over preconceptiezorg te vergroten en zo het bereik te verhogen. Daarnaast keken ze ook naar een passende manier om de doelgroep te bereiken (E-health, nudging).

- *Pilot in Zeist: Preconceptiezorg is maatwerk*
Dit project betrof een grote voorlichtingscampagne in Zeist, om de (gratis) deelname van de preconceptieconsulten bij de verloskundigen te verhogen. De voorlichtingscampagne betrof poster, flyers, billboards, een lokale website, nieuws berichten en berichten op sociale media [121]. De posters en flyers werden verspreid in openbare plaatsen zoals de supermarkt, kinderopvang en apotheken. Foliumzuur was onderdeel van deze campagne, zo werd er op posters en flyers gedeeld dat je tenminste 4 weken voor de zwangerschap moet beginnen met slikken. Het aantal vrouwen dat foliumzuur gebruikte was hoger bij vrouwen die bloot waren gesteld aan de voorlichtingscampagne, maar dit was niet statistische significant. De onderzoekers benadrukken het belang van het blijven voorlichten en motiveren: na het stoppen van de pilot nam het aantal bezoekers van de consulten weer af.
- *Les aan jongeren over gezonde zwangerschap*
Het KNOV en TNO ontwikkelden een lespakket '*Niet of wel Zwanger?*' met daarin een interactieve les voor in de klas en de website *Nietofwelzwanger.nl*. Omdat we niet beschikken over het lesmateriaal, is het onduidelijk of en hoe foliumzuur hierin terug komt. Op de website is informatie over foliumzuur terug te vinden. De informatie op de website is zo weergegeven dat het aansluit bij de doelgroep jongeren en het is gericht op het maken van een 'informed choice' in plaats van te sturen of te oordelen. Eind 2018 is de website *12maandenzwanger.nl* gelanceerd, mede om het bereik van de website *nietofwelzwanger.nl* te vergroten (zie ook 4.1 *Verschillende vormen van foliumzuurvoorlichting, websites*).

Momenteel loopt het vervolgprogramma Zwangerschap en geboorte II, met daarin verschillende (vervolg)projecten op preconceptiezorg. Onder andere het project van Generation R Next, waarin strategieën worden ontwikkeld om de leefstijl tijdens de preconceptieperiode te verbeteren [122]. Ook is er een project opgenomen om kwetsbare vrouwen beter te bereiken via preconceptiezorg, waarin samen met de doelgroep een loyalty (belonings) programma wordt ontwikkeld [123]. Het is nog onduidelijk of het gebruik van foliumzuur onderdeel is van dit programma.

Conclusie: Er zijn verschillende projecten opgezet om zwangere vrouwen beter voor te lichten over foliumzuur, met specifieke aandacht voor vrouwen met een niet-Nederlandse afkomst en een lage sociaaleconomische status. Er is ook onderzoek gedaan naar het verbeteren van preconceptiezorg, vanuit het ZonMw programma Zwangerschap en Geboorte. Hieruit bleek onder andere dat het belangrijk is om deelname aan preconceptiezorg te blijven motiveren en dat voorlichting mogelijk effectiever wordt door communicatiekanalen in te zetten die aansluiten bij de doelgroep, zoals via social media.

Er zijn verschillende projecten geweest om het foliumzuurgebruik te stimuleren, de kennis en intentie voor het gebruik lijken toe te nemen, maar het is vaak onduidelijk wat het daadwerkelijke effect is op het foliumzuurgebruik.

8 Conclusie

Circa een kwart van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd heeft mogelijk een inadequate foliumzuurinname (VCP 2012-2016). Onder jongere vrouwen (19-30 jaar) is dit percentage hoger: circa een derde van deze vrouwen heeft een mogelijke inadequate inname. Voor zwangere vrouwen is er geen inzicht in de huidige foliumzuurinname. Er zijn wel verschillende studies met gegevens over foliumzuurstatus van zwangere vrouwen, maar deze zijn niet representatief. Het is onduidelijk of en hoeveel zwangere vrouwen een te laag foliumzuurgehalte hebben. Helaas ontbreken in de studies vaak gegevens over het foliumzuurgebruik, de periode van gebruik en de dosering van foliumzuur, deze gegevens zijn nodig bij de interpretatie van de foliumzuurstatus. Ook is het belangrijk dat er duidelijkheid is over de referentiewaarde die gehanteerd moet worden voor foliumzuurstatus in zwangere vrouwen.

De Gezondheidsraad adviseerde in 2008 [1] om de voorlichting over foliumzuur uit te breiden en preconceptiezorg in te zetten, met name om het foliumzuurgebruik door lager opgeleide vrouwen en vrouwen met een niet-Nederlands afkomst te verhogen.

Sinds 2008 zijn er verschillende projecten geweest om de voorlichting over foliumzuur te verbeteren. Zo wordt, zoals geadviseerde door de Gezondheidsraad, preconceptiezorg ingezet, maar ook bijvoorbeeld de folder 'Zwanger', verschillende websites (zoals Strakswangerworden.nl, Zwangerwijzer.nl, 12maandenzwanger.nl) en een e-health programma (Slimmer Zwanger). Er was specifiek aandacht voor vrouwen met een lagere sociaaleconomische status. Het blijft echter onduidelijk wat het bereik van deze verschillende vormen van voorlichting is, in het algemeen, maar ook bij specifieke subgroepen. Verder is het ook onduidelijk wat het effect van de voorlichting is op het correcte gebruik van foliumzuur in de periode van zwanger worden. Wel lijkt de kennis en de intentie om foliumzuur te gaan slikken toe te nemen.

Het doel van het ministerie van VWS en de Taskforce Foliumzuur was dat in 2010 70% van de Nederlandse vrouwen foliumzuursuppletie correct gebruiken rondom het zwanger worden. In de periode 1999-2009 gebruikte 40-90% van de vrouwen foliumzuursuppletie tijdens de correcte periode en was afhankelijk van onder andere het opleidingsniveau. Het blijft onduidelijk in hoeverre het om de correcte dosering van foliumzuur gaat. De doelstelling van 70% correct gebruik in 2010 lijkt niet behaald te zijn, het is onduidelijk hoe het gebruik zich sinds 2010 ontwikkeld heeft.

Naast het stimuleren van foliumzuurgebruik adviseerde de Gezondheidsraad om, onder bepaalde voorwaarden, verrijking van voedingsmiddelen te overwegen om het basis-foliumzuurniveau in Nederland te verhogen. Dit advies is niet doorgevoerd. Volgens de huidige wet- en regelgeving mogen fabrikanten, onder randvoorwaarden, hun eet- en drinkwaar vrijwillig verrijken met foliumzuur (pteroylmonoglutaminezuur). Op dit moment is een klein

deel van de voedingsmiddelen in Nederland verrijkt met foliumzuur en is de bijdrage van verrijkte voedingsmiddelen aan de foliumzuurinname laag.

De prevalentie van geboortefwijkingen lijkt af te nemen op basis van gegevens uit 2014-2016. De oorzaak van deze daling in de prevalentie is niet geheel duidelijk. Het is onduidelijk wat het gevolg van het huidige beleid is op de prevalentie van geboortefwijkingen, ook onder vrouwen met een lagere sociaaleconomische status.

Binnen Europa zijn er veel verschillen in de aanbevelingen rondom foliumzuursuppletie, met betrekking tot het starten en de duur van het slikken. De dosering komt wel overeen (400 µg per dag). Ook in het buitenland worden vooral folders en websites ingezet om foliumzuurgebruik rondom het zwanger worden te vergroten. In Ierland maken ze gebruik van een campagne via social media, met een personage die aansluit de doelgroep (vrouwen in de vruchtbare leeftijd). Groot-Brittannië overweegt, in navolging van de Verenigde Staten, Canada, Chili en Australië, om meel verplicht te verrijken met foliumzuur. In landen met verplichte foliumzuurverrijking lijkt de prevalentie van geboortefwijkingen na het invoeren van deze maatregel af te nemen. Maar het is onduidelijk of er een daadwerkelijk causaal verband is met de foliumzuurverrijking. Ook is het onduidelijk of er eventuele gezondheidsrisico's zijn bij een hogere foliumzuurinname van de bevolking.

De voedingsnormen voor foliumzuur zijn sinds 2008 niet veranderd. Momenteel word de voedingsnormen voor zwangere en lacterende vrouwen en jonge kinderen herzien.

Kennishiaten en suggesties voor vervolgonderzoek

Hieronder worden een aantal kennishiaten aangestipt en worden suggesties gedaan voor vervolgonderzoek:

- Er is geen inzicht in de huidige foliumzuurinname van representatieve groepen zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Er zijn studies beschikbaar met data over de foliumzuurstatus, het echter onduidelijk of en hoeveel vrouwen een te laag foliumzuurgehalte hebben en de studies zijn niet representatief. Ook ontbreken recente gegevens over het (correct) foliumzuurgebruik.
- De afgelopen jaren zijn er diverse geboortecohorten van start gegaan. Mogelijk kan de data uit deze studies gebruikt worden om meer inzicht te krijgen in het gebruik van foliumzuursuppletie (inclusief de periode van gebruik en dosering). Daarnaast zouden deze studies mogelijk inzicht kunnen geven in de foliumzuurinname en -status tijdens of vlak voor de zwangerschap. Of de gegevens van deze studies voor dit doel gebruikt kunnen worden hangt van verschillende factoren af, waaronder de methode van onderzoek en representativiteit van de studiepoulatie. Daarnaast zou data verzameld kunnen worden via een nieuw op te zetten studie of een toekomstige VCP, door zwangere vrouwen te includeren en navraag te doen bij vrouwen naar de zwangerschapswens. Het includeren van zwangere vrouwen wordt mogelijk vergemakkelijkt door het

gebruik van de nieuwe VCP-app Dit eet ik! die momenteel door het RIVM ontwikkeld wordt.

- De Gezondheidsraad wees 2008 op de mogelijke gezondheidsrisico's van een hoge foliumzuurinname bij het verrijken van basisvoedingsmiddelen. In de huidige rapportage zijn de mogelijke risico's van een hoge foliumzuurinname niet meegenomen. Mogelijk zijn er sinds 2008 nieuwe wetenschappelijke inzichten bijgekomen en is er informatie beschikbaar over eventuele gezondheidsgevolgen in landen waar foliumzuurverrijking verplicht is.
- Vrouwen met een lagere opleiding gebruiken foliumzuur minder vaak op de correcte wijze. Het is echter onbekend, of dit ook gevolgen heeft voor de prevalentie van neuraalbuisdefecten. Extra analyses met behulp van recente Perined of EUROCAT gegevens kunnen meer inzicht geven in het foliumzuurgebruik en het aantal aangeboren afwijkingen sinds 2009. De groep van lagere sociaaleconomische status vrouwen ontbreekt echter in de gegevens, mogelijk is er ook geen informatie over het gebruik van preconceptiezorg of andere voorlichtingsmethoden.
- Hoewel de verandering in intentie van gebruik van foliumzuur wel is onderzocht voor verschillende manieren van voorlichting, is er geen inzicht in het effect van de voorlichting op het daadwerkelijke foliumzuurgebruik. Ook ontbreekt er inzicht in of de foliumzuur correct gebruikt wordt. Onderzoek hiernaar zou kansrijke voorlichtingsmethoden kunnen identificeren. Het is echter lastig om het daadwerkelijke gebruik van foliumzuur te meten.
- Er is meer inzicht nodig wat vrouwen zou bewegen om foliumzuur (correct) te gebruiken. Gedragswetenschappelijk onderzoek en 'citizen science' zouden bijvoorbeeld kunnen worden gebruikt om samen met de (verschillende) doelgroep(en) een passende strategie te ontwerpen om het foliumzuurgebruik te verhogen. Hierbij zou een doelgroepspecifieke aanpak overwogen kunnen worden in plaats van 'one size fits all', met name voor vrouwen met een lagere sociaaleconomische status.

Referenties

1. Gezondheidsraad, *Naar een optimaal gebruik van foliumzuur*. 2008, Gezondheidsraad: Den Haag.
2. Voedingscentrum. *Voedingsnormen*. 2019 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/voedingsnormen.aspx>.
3. Gezondheidsraad, *An evaluation of the EFSA's dietary reference values (DRVs), Part 1, No. 2018/19*. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.
4. Gezondheidsraad, *Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Publicatie nr 2003/04*. 2003, Gezondheidsraad Den Haag.
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate*. doi:10.2903/j.efsa.2014.3893 EFSA Journal 2014. **12**(11): p. 3893, 59 pp.
6. Gezondheidsraad, *Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen. Nr. 2018/19*. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.
7. EFSA Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. 2006, EFSA.
8. Kromhout, D., *Ad-interim voedingsnormen. Gezondheidsraad*. 2014: Den Haag.
9. Gezondheidsraad, *Preconceptiezorg: voor een goed begin. Publicatienr. 2007/19*. 2007, Gezondheidsraad: Den Haag.
10. Volksgezondheidszorg.nl. *Preconceptiezorg bij zwangerschapswens*. 2008 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/sterfte-rond-de-geboorte/preventie-zorg/zorg#!node-preconceptiezorg>.
11. De Jong-Potjer LC, et al. *Huisarts Wet 54 (6):310-2*. 2011 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-preconceptiezorg>.
12. (KNOV), K.N.O.v.V. *Aanbieders kinderwensspreekuur*. 2018 [geraadpleegd in 2019]; <http://deverloeskundige.nl/zwanger-worden/subtekstpagina/6/kinderwensspreekuur/>.
13. Erasmus Medisch Centrum en Erfocentrum. *ZwangerWijzer*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zwangerwijzer.nl/>.
14. Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloeskundigen (KNOV), *Persoonlijke communicatie 12-12-2018, Katja van Ieperen*. 2018, KNOV.
15. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), et al. *Zwanger! Landelijke folder met informatie en adviezen van verloeskundigen, huisartsen en gynaecologen*. 2017 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=5954a33d-a103-4ea7-8f55-0e11adcba971&type=PDF>.

16. Vink-van Os, L.C., et al., *Determining Pre-Conception Risk Profiles Using a National Online Self-Reported Risk Assessment: A Cross-Sectional Study*. Public Health Genomics, 2015. **18**(4): p. 204-15.
17. College Perinatale Zorg. *strakswangerworden.nl, over ons*. 2014 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.strakswangerworden.nl/over-ons>.
18. van Kesteren, N., et al., *Dossier: Inclusive design in de publieke sector. Gebruikersrichtlijnen voor een website over preconceptiezorg. Focusgroep-onderzoek onder lager opgeleide en migrantenmeiden*. Tijdschrift voor Human Factors, 2019. **44**(2).
19. ter Borg, S., Koopman, N. en Verkaik-Kloosterman, J., *Verschillen in adviezen op internet leiden tot verwarring*. Voeding Nu, 2018. **3**: p. 12-15.
20. ZonMw. *'Slimmer' zwanger met een persoonlijk online coachingsprogramma*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/preventie/zwangerschap-en-geboorte/preconceptiezorg/slimmer-zwanger-met-een-persoonlijk-online-coachingsprogramma/>.
21. Warenwetbesluit *Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen*. 1996 [geraadpleegd in 2019]; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0008065/2014-11-14>.
22. Warenwetregeling *vrijstelling toevoeging foliumzuur en vitamine D aan levensmiddelen*. 2007 [geraadpleegd in 2019]; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0021039/2014-12-13>.
23. Warenwetregeling *vrijstelling toevoeging foliumzuur en vitamine D aan levensmiddelen*. 2007 [geraadpleegd in 2018-05-16]; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0021039/2014-12-13>.
24. Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie, *Verordening (EG) Nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 20 december 2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen*. Publicatieblad van de Europese Unie, 2006. **L 404**: p. 26-38.
25. RIVM. *NEVO-online versie 2016/5.0*. 2016 [geraadpleegd in 2019]; <https://nevo-online.rivm.nl/>.
26. Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie. *Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen*. 2002 [geraadpleegd; <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>].
27. Warenwetbesluit *voedingssupplementen*. 2003 [geraadpleegd in 2019]; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0014814/2014-12-13>.
28. Warenwetregeling *voedingssupplementen*. 2003 [geraadpleegd in 2019]; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0014903/2012-02-15>.
29. RIVM, *Nederlandse Supplementenbestand (NES)*. 2019, RIVM: Bilthoven.

30. Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie, *Verordening (EU) Nr. 609/2013 van het Europees Parlement en de Raad van 12 juni 2013 inzake voor zuigelingen en peuters bedoelde levensmiddelen, voeding voor medisch gebruik en de dagelijkse voeding volledig vervangende producten voor gewichtsbeheersing, en tot intrekking van Richtlijn 92/52/EEG van de Raad, Richtlijnen 96/8/EG, 1999/21/EG, 2006/125/EG en 2006/141/EG van de Commissie, Richtlijn 2009/39/EG van het Europees Parlement en de Raad en de Verordeningen (EG) nr. 41/2009 en (EG) nr. 953/2009 van de Commissie*. Publicatieblad van de Europese Unie, 2013. **L181**: p. 35-56.
31. Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie, *Gedelegeerde verordening (EU) 2016/127 van de commissie van 25 september 2015 tot aanvulling van Verordening (EU) nr. 609/2013 van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de bijzondere samenstellings- en informatievoorschriften betreffende volledige zuigelingenvoeding en opvolgzuigelingenvoeding en wat betreft informatievoorschriften betreffende de voeding van zuigelingen en peuters*. Publicatieblad van de Europese Unie, 2016. **L 25**: p. 1-29.
32. RIVM. *Voedselconsumptiepeiling 2012-2016*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://wateetnederland.nl/>.
33. RIVM, *Voedselconsumptiepeiling 2012-2016. Interne communicatie*. 2018, RIVM: Bilthoven.
34. Carriquiry, A.L., *Assessing the prevalence of nutrient inadequacy*. Public Health Nutr, 1999. **2**(1): p. 23-33.
35. RIVM, *Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Diet of children and adults aged 7-69 years*. 2011, RIVM: Bilthoven.
36. Smedts, H.P., et al., *Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects*. Eur J Nutr, 2008. **47**(7): p. 357-65.
37. Feunekes, G.I., et al., *Relative and biomarker-based validity of a food-frequency questionnaire estimating intake of fats and cholesterol*. Am J Clin Nutr, 1993. **58**(4): p. 489-96.
38. Van Driel, L.M.J.W., et al., *Two MTHFR polymorphisms, maternal B-vitamin intake, and CHDs*. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 2008. **82**(6): p. 474-481.
39. Looman, M., et al., *Changes in Micronutrient Intake and Status, Diet Quality and Glucose Tolerance from Preconception to the Second Trimester of Pregnancy*. Nutrients, 2019. **11**(2).
40. Hogeveen, M., et al., *Maternal homocysteine and related B vitamins as risk factors for low birthweight*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010. **202**(6): p. 572.e1-572.e6.
41. Sikkens, J.J., et al., *Validation of self-reported folic acid use in a multiethnic population: results of the Amsterdam Born Children and their Development study*. Public Health Nutr, 2011. **14**(11): p. 2022-8.
42. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. *Algemeen overzicht referentiewaarden*. 2018 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.nvkc.nl/zoek-een-test?id=211>.
43. Amsterdam Universitair Medische Centra, *Persoonlijke communicatie 7-11-2019, Dr. H.M. Hamer*. 2019, Amsterdam UMC.

44. TNO, *De Eet Compleet Test: 2-daags voedselconsumptie onderzoek onder kinderen van 1-4 jaar die een kinderdagverblijf bezoeken*. TNO 2014 R11714. 2014, TNO: Zeist.
45. Laboratorium Klinische Chemie en Haematologie UMC Utrecht. *Referentiewaarden*. 2015 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Laboratorium-Klinische-Chemie-en-Haematologie/Studies-Trials/Referentiewaarden-01-2015>.
46. Brouns, R., et al., *Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects*. *Prenatal Diagnosis*, 2008. **28**(6): p. 485-493.
47. Baron, R., et al., *Socio-Demographic and Lifestyle-Related Characteristics Associated with Self-Reported Any, Daily and Occasional Smoking during Pregnancy*. *PLoS ONE*, 2013. **8**(9).
48. Daud, A.N.A., et al., *Maternal use of drug substrates of placental transporters and the effect of transporter-mediated drug interactions on the risk of congenital anomalies*. *PLoS ONE*, 2017. **12**(3).
49. De Walle, H.E.K. en De Jong-Van Den Berg, L.T.W., *Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: The continuing challenge*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2008. **64**(5): p. 539-543.
50. Van Beynum, I.M., et al., *Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: A registry-based case-control study in the northern Netherlands*. *European Heart Journal*, 2010. **31**(4): p. 464-471.
51. Woude, P.A., Walle, H.E. en Berg, L.T., *Periconceptional folic acid use: still room to improve*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. **94**(2): p. 96-101.
52. Oliver, E.M., et al., *Dietary habits and supplement use in relation to national pregnancy recommendations: data from the EuroPrevall birth cohort*. *Maternal and child health journal*, 2014. **18**(10): p. 2408-2425.
53. Bakker, R., et al., *Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: The Generation R Study*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010. **91**(6): p. 1691-1698.
54. Bergen, N.E., et al., *Maternal and Neonatal Markers of the Homocysteine Pathway and Fetal Growth: The Generation R Study*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2016. **30**(4): p. 386-396.
55. Mensink-Bout, S.M., et al., *Maternal and neonatal 25-hydroxyvitamin D concentrations and school-age lung function, asthma and allergy. The Generation R Study*. *Clin Exp Allergy*, 2019. **49**(6): p. 900-910.
56. Jentink, J., et al., *Evaluation of the representativeness of a Dutch non-malformed control group for the general pregnant population: Are these controls useful for EUROCAT?* *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2011. **20**(11): p. 1217-1223.

57. Beurskens, L.W.J.E., *et al.*, *Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring*. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 2013. **97**(1): p. 60-66.
58. Michels, A., *et al.*, *Periconceptional folic acid use and the prevalence of positional plagiocephaly*. Journal of Craniofacial Surgery, 2008. **19**(1): p. 37-39.
59. Elsinga, J., *et al.*, *The Effect of Preconception Counselling on Lifestyle and Other Behaviour Before and During Pregnancy*. Women's Health Issues, 2008. **18**(6 SUPPL.): p. S117-S125.
60. Bekkers, M.B.M., *et al.*, *Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy*. European Respiratory Journal, 2012. **39**(6): p. 1468-1474.
61. Parisi, F., *et al.*, *Early first trimester maternal 'high fish and olive oil and low meat' dietary pattern is associated with accelerated human embryonic development*. Eur J Clin Nutr, 2018. **72**(12): p. 1655-1662.
62. Bliiek, B.J.B., *et al.*, *Maternal medication use, carriership of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate*. American Journal of Medical Genetics, Part A, 2009. **149**(10): p. 2088-2092.
63. de Smit, D.J., Weinreich, S.S. en Cornel, M.C., *Effects of a simple educational intervention in well-baby clinics on women's knowledge about and intake of folic acid supplements in the periconceptional period: a controlled trial*. Public Health Nutr, 2015. **18**(6): p. 1119-26.
64. Groen in 't Woud, S., *et al.*, *Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study*. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 2016. **106**(7): p. 596-603.
65. Obermann-Borst, S.A., *et al.*, *Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of The LEPTIN gene in very young children*. Pediatric Research, 2013. **74**(3): p. 344-349.
66. Poels, M., *et al.*, *The effect of a local promotional campaign on preconceptional lifestyle changes and the use of preconception care*. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2018. **23**(1): p. 38-44.
67. Vujkovic, M., *et al.*, *The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring*. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2009. **116**(3): p. 408-415.
68. Zetstra-van der Woude, P.A., de Walle, H.E. en de Jong-van den Berg, L.T., *Periconceptional folic acid use: Still room to improve*. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 2012. **94**(2): p. 96-101.
69. TNO, *Effect van stimuleringsbeleid preconceptioneel foliumzuurgebruik op kennis en gebruik van foliumzuur door allochtone vrouwen*. 2008, TNO: Leiden.
70. Goldbohm, R.A., *et al.*, *Food consumption and nutrient intake by children aged 10 to 48 months attending day care in the Netherlands*. Nutrients, 2016. **8**(7).

71. Lifelines. *Protocolviewer*. [geraadpleegd in 2019]; <https://catalogue.lifelines.nl/menu/main/protocolviewer>.
72. Lifelines NEXT. [geraadpleegd in 2019]; <https://www.lifelines.nl/deelnemers/onderzoek/next>.
73. Erasmus Medisch Centrum. 2019. Generation R Next [geraadpleegd in 2019]; <https://generationr.nl/next/>.
74. Universiteit Utrecht. *YOUth cohort study*. [geraadpleegd in 2019]; <https://www.uu.nl/en/research/youth-cohort-study/youth-data-collection>.
75. PRIDE study. *Study design*. 2019 [geraadpleegd in 2019]; <https://pridestudy.nl/study-design/>.
76. Looman, M., *Diet, nutrient status and gestational diabetes*. 2018, Wageningen Universiteit: Wageningen.
77. Wageningen University & Research. *GLIMP2*. [geraadpleegd in 2019]; <https://www.wur.nl/en/project/glimp2.htm>.
78. Maastricht UMC+. *Preconceptioneel advies TOP-mama*. [geraadpleegd in 2019]; <https://gynaecologie.mumc.nl/top-mama>.
79. Parisi, F., et al., *Periconceptional maternal one-carbon biomarkers are associated with embryonic development according to the Carnegie stages*. *Human Reproduction*, 2017. **32**(3): p. 523-530.
80. Perined. *Jaarboek Zorg 2016*. 2016 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.perined.nl/producten/publicaties/jaarboeken>
81. Mousa, A., Naqash, A. en Lim, S., *Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence*. *Nutrients*, 2019. **11**(2).
82. Hindori-Mohangoo, A.D., Schonbeck, Y. en van der Pal-de Bruin, K.M., *Aangeboren afwijkingen in Nederland 2001-2012: Gebaseerd op de landelijke perinatale registraties*. *TNO/CH 2014 R 11308*. 2014, TNO: Leiden.
83. RIVM, *Health aspects of the Dutch diet. Background report to 'What's on our plate? Safe, healthy and sustainable diets in the Netherlands*. *RIVM Report 2016-0197*. 2016, RIVM: Bilthoven.
84. TNO, *Aangeboren afwijkingen in Nederland 2010-2016: Gebaseerd op de Landelijke Perinatale Registraties*. 2018, TNO: Leiden.
85. Cawley, S., et al., *A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation*. *Eur J Clin Nutr*, 2016. **70**(2): p. 143-54.
86. Martiniak, Y., Heuer, T. en Hoffmann, I., *Intake of dietary folate and folic acid in Germany based on different scenarios for food fortification with folic acid*. *Eur J Nutr*, 2015. **54**(7): p. 1045-54.
87. Federation of Bakers. *Factsheet no. 24. Flour fortification*. 2016 [geraadpleegd]; <https://www.fob.uk.com/wp-content/uploads/2017/01/FS25-Flour-Fortification.pdf>.
88. Department of Health and Social Care. *Fortifying flour with folic acid: government to consult* 2018 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.gov.uk/government/news/fortifying-flour-with-folic-acid-government-to-consult>.

89. GOV.UK. *Closed consultation. Proposal to add folic acid to flour: consultation document*. 2019 [geraadpleegd in 2019]; <https://www.gov.uk/government/consultations/adding-folic-acid-to-flour/proposal-to-add-folic-acid-to-flour-consultation-document#consultation-questions>.
90. Bitzer, J., von Stenglin, A. en Bannemerschult, R., *Women's awareness and periconceptional use of folic acid: data from a large European survey*. *International Journal of Women's Health*, 2013. **5**: p. 201-213.
91. Barbour, R.S., et al., *Uptake of folic acid supplements before and during pregnancy: focus group analysis of women's views and experiences*. *J Hum Nutr Diet*, 2012. **25**(2): p. 140-7.
92. Maraschini, A., et al., *Do Italian pregnant women use periconceptional folate supplementation?* *Ann Ist Super Sanita*, 2017. **53**(2): p. 118-124.
93. Blondel, B. en Kermarrec, M., *French national perinatal survey 2010*. <http://www.europeristat.com>. 2011, INSERM: Paris.
94. McNally, S. en Bourke, A., *Periconceptional folic acid supplementation in a nationally representative sample of mothers*. *Ir Med J*, 2012. **105**(7): p. 236-8.
95. Safefood. *Babies Know the Facts about Folic 2015* [geraadpleegd in 2018]; <http://www.safefood.eu/Utility/About-Us/Campaigns/Babies-Know-the-Facts-about-Folic.aspx>.
96. Safefood. *A campaign to make folic acid relevant and routine 2017* [geraadpleegd in 2018]; <https://www.safefood.eu/Healthy-Eating/Blog/Blog/October-2017/A-campaign-to-make-folic-acid-relevant-and-routine.aspx>.
97. Ministry of Health of the Republic of Latvia en Centre for Disease Prevention and Control. *Zwangerschappen*. [geraadpleegd in 2019]; <http://grutnieciba.lv/?s=folsk%C4%81be>.
98. Centre for Disease Prevention and Control (CDPC). [geraadpleegd in 2019]; https://spkc.gov.lv/upload/Infografikas/veseligauzturajeteikumigrutniecemspkcinfografika1000px_002.jpg.
99. Vlaamse Overheid en Kind & Gezin. *Foliumzuur*. [geraadpleegd in 2019]; <https://www.kindengezin.be/zwangerschap-en-geboorte/zwanger/voeding-en-beweging/foliumzuur/>.
100. Provincie Antwerpen. *Wil je zanger worden? Neem eerst foliumzuur*. [geraadpleegd in 2019]; https://www.provincieantwerpen.be/content/dam/provant/dlm/pih/foliumzuur_DEFfolder2008.pdf.
101. Sundhedsstyrelsen (Gezondheidsraad). *Sunervaner for under og efter graviditet (Gezonde gewoonten - voor en na de zwangerschap)*. [geraadpleegd in 2019]; <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~~/media/05DB7DDF32384CD78A8C6BC4A10BD00A.ashx>.
102. National Institute for Health and Welfare in Finland (THL). *Eating together - food recommendations for families and children*. 2019 [geraadpleegd in 2019]; http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137770/URN_ISBN_978-952-343-264-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
103. Sante. *L'alimentation saine pendant la grossesse (Gezonde voeding tijdens de zwangerschap)* [geraadpleegd in 2019]; National Institute for Health and Welfare in Finland (THL).

104. Khoshnood, B., *et al.*, *Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h5949.
105. National Institute of Health en Office of Dietary Supplements. *Folate. Dietary Supplement Fact Sheet*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#en23>.
106. Liu, S., *et al.*, *Effect of Folic Acid Food Fortification in Canada on Congenital Heart Disease Subtypes*. *Circulation*, 2016. **134**(9): p. 647-655.
107. Rosenthal, J., *et al.*, *Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review*. *Public Health Nutrition*, 2013. **17**(3): p. 537-550.
108. Ministry of Health. New Zealand Government. *Folate/ folic acid*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/nutrition/folate-folic-acid#how_common.
109. Houghton, L.A., *A country left behind: folic acid food fortification policy in New Zealand*. *N Z Med J*, 2014. **127**(1399): p. 6-9.
110. Hursthouse, N.A., *et al.*, *Folate Status of Reproductive Age Women and Neural Tube Defect Risk: The Effect of Long-Term Folic Acid Supplementation at Doses of 140 µg and 400 µg per Day*. *Nutrients*, 2011. **3**(1): p. 49-62.
111. Food Standards Australia New Zealand. *Folic acid fortification*. 2016 [geraadpleegd in 2018]; <http://www.foodstandards.gov.au/consumer/nutrition/folicmandatory/Pages/default.aspx>.
112. Hilder, L., *Neural tube defects in Australia, 2007-2011: Before and after implementation of the mandatory folic acid fortification standard*. 2016, Department of Health Australia, National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit, University of New South Wales.
113. Mannien, J., *et al.*, *Factors associated with not using folic acid supplements preconceptionally*. *Public Health Nutr*, 2014. **17**(10): p. 2344-50.
114. Temel, S., *et al.*, *Knowledge on preconceptional folic acid supplementation and intention to seek for preconception care among men and women in an urban city: a population-based cross-sectional study*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015. **15**: p. 340.
115. ZonMw. *Positieve evaluatie programma Zwangerschap en geboorte*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/positieve-evaluatie-programma-zwangerschap-en-geboorte/>.
116. ZonMw, *Programma Zwangerschap en geboorte. Een impressie van het kennisnetwerk geboortezorg en onderzoeksprojecten. Een gezonde moeder, een gezonde zwangerschap en een gezond kind*. . 2014, ZonMW: Den Haag.
117. ZonMw. *Preconceptiezorg. Op weg naar brede implementatie preconceptiezorg*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/preventie/zwangerschap-en-geboorte/preconceptiezorg/>.

118. Erasmus Medisch Centrum. *Slimmer Zwanger*. [geraadpleegd in 2018]; <https://www.slimmerzwanger.nl/nl/demo.php>.
119. Erasmus Medisch Centrum. *Healthy Pregnancy 4 all*. 2017 [geraadpleegd in 2018]; https://www.erasmusmc.nl/verloskunde_gynaecologie/Research/healthy-pregnancy-4all/hp4all-1/nieuwsbrief/.
120. ZonMw. *Project Ethische kwesties in de preconceptiezorg. E-health, (niet-)directieve counseling, nudging, en professionele verantwoordelijkheid*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/jeugd/programmas/project-detail/zwangerschap-en-geboorte/ethische-kwesties-in-de-preconceptiezorg-e-health-niet-directieve-counseling-nudging-en-profe/verslagen/>.
121. Poels, M., *Preconception Care - Who cares?*, in UMC. 2017.
122. ZonMw. *Project Influence of maternal preconception and early-pregnancy health on pregnancy and offspring outcomes. From risk selection to interventions in multi-ethnic populations*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/preventie/programmas/project-detail/zwangerschap-en-geboorte-2/influence-of-maternal-preconception-and-early-pregnancy-health-on-pregnancy-and-offspring-outcomes/>.
123. ZonMw. *Project A Loyalty program to motivate vulnerable women to engage in preconception care: 'from voucher to tablet'*. 2018 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/preventie/programmas/project-detail/zwangerschap-en-geboorte-2/a-loyalty-program-to-motivate-vulnerable-women-to-engage-in-preconception-care-from-voucher-to-t-1/>.
124. Krawinkel, M.B., *et al.*, *Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed?* European journal of clinical nutrition, 2014. **68**(6): p. 719-723.
125. Department of Health and Human Sciences en Food and Drug Administration, *Food Standards: Amendment of Standards of Identity For Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid*. Federal Register, 1998. **61**(44): p. 8781-8797.
126. Department of Health and Human Sciences en Food and Drug Administration. *Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Folic Acid*. 2016 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.federalregister.gov/documents/2016/04/15/2016-08792/food-additives-permitted-for-direct-addition-to-food-for-human-consumption-folic-acid>.
127. De Wals, P., *et al.*, *Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada*. N Engl J Med, 2007. **357**(2): p. 135-42.
128. Williams, L.J., *et al.*, *Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States*. Teratology, 2002. **66**(1): p. 33-9.
129. Centers for Disease Control and Prevention. *Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate, United States, 1995-1996 and 1999-2000*. 2004 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5317a3.htm>

130. Government of Canada. *Prenatal Nutrition Guidelines for Health Professionals - Folate Contributes to a Healthy Pregnancy*. 2013 [geraadpleegd in 2018]; <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/reports-publications/nutrition-healthy-eating/prenatal-nutrition-guidelines-health-professionals-folate-contributes-healthy-pregnancy-2009.html>.
131. College Perinatale Zorg. *Consortia*. [geraadpleegd in 2019]; <https://werkgroepen.kennisnetgeboortezorg.nl/consortia>.

Bijlage 1. Duits scenario analyse voor de verrijking van voedingsmiddelen

Deze bijlage bevat verdere details over de Duitse scenario-analyse, over de verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur.

Het Max-Rubner Instituut heeft in 2014 een scenario analyse uitgevoerd over het effect van verrijking op de inname van foliumzuur (Figuur 9 en Tabellen 12a en 12b) [86]. De gemiddelde inname (zonder verrijking) werd geschat op 191 µg DFE per dag voor mannen en 168 µg DFE per dag voor vrouwen. Vergeleken met de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 300 µg DFE [124] per dag, haalde 12% van de mannen en 6% van de vrouwen dit niveau.

Er werden vier scenario's berekend:

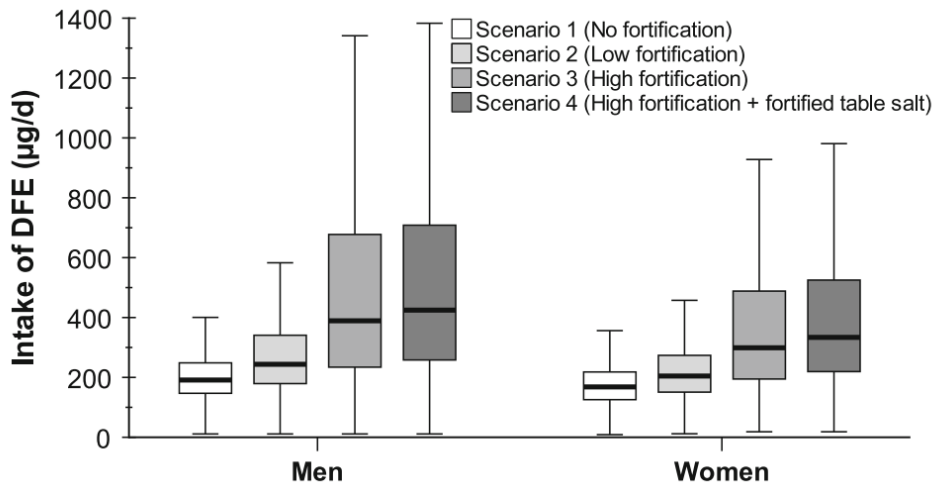
1. Geen verrijking van voedingsmiddelen
2. Laag verrijkingsniveau
3. Hoog verrijkingsniveau
4. Hoog verrijkingsniveau en verrijking van tafalzout

De scenario's werden toegepast op mannen, vrouwen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd, mannen die foliumzuursupplementen gebruiken en vrouwen die foliumzuursupplementen gebruiken.

Met het scenario van een hoog verrijkingsniveau van een aantal voedingsmiddelen in combinatie met het verrijken van tafalzout, zou de inname stijgen naar gemiddeld 425 DFE µg voor mannen en 334 DFE µg per dag voor vrouwen. In dat scenario zou het percentage wat de aanbeveling haalt, 68% van de mannen en 56% van de vrouwen zijn. In de groep die gebruik maakte van foliumzuursupplementen (11% van de mannen, 10% van de vrouwen,) voldeden 91% en 87% aan de aanbeveling van 300 µg per dag, zonder verrijking. Met het hoog verrijkingsscenario gecombineerd met verrijkt tafalzout zou dit iets verhogen naar 98% en 96%. Van de supplementgebruikers zou 5% boven de UL van 1000 µg per dag komen met dit verrijkingsscenario (Tabel 12b).

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd was de inname gemiddeld 159 DFE µg per dag, 5% haalde de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 300 µg per dag. Slechts 8% gebruikte een foliumzuur supplement (aanbevolen in Duitsland voor deze populatie), en slechts 2% de geadviseerde dosis van 400 µg per dag. Met de scenarioberekening zou het percentage wat aan de aanbevelingen voldoet worden verhoogd naar 50%.

Alleen hoge verrijking van bepaalde voedingsmiddelen verhoogt het percentage wat de aanbevelingen haalt aanzienlijk. Tegelijkertijd zijn er wel meer mensen die de bovengrens overschrijden, vooral diegenen die foliumzuursupplementen gebruiken.



Figuur 9. Inname van foliumzuur (dietary folaat equivalent) in Duitsland, ($n = 13.926$), naar geslacht, voor verschillende verrijkingsscenario's (exclusief supplementen) [86]. Boxplots geven mediaan, het laagste en hoogste kwartiel en de minimum en maximum waarden aan. Extreme waarden en outliers zijn uitgesloten van het figuur.

Tabel 12a. Inname van totaal foliumzuur (DFE=dietary folaat equivalenten) het percentage met een aanbevolen inname, en het percentage met een inname boven de bovengrens, in Duitsland [86].

Scenario's	DFE ^a				
	Mediaan (95% CI) (µg/d)	P95 ^b (µg/d)	≥200 µg/d ^b (%)	≥300 µg/d ^b (%)	≥400 µg/d ^b (%)
Totale populatie, mannen (n = 6.257) ^c					
1. Geen verrijking	191 (189, 193)	366	45,7	12,4	3,1
2. Laag verrijkingsniveau ^d	244 (241, 247)	608	67,2	33,3	16,2
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	389 (380, 400)	1.382	81,7	62,8	48,9
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	425 (414, 434)	1.419	86,0	68,2	53,0
Totale populatie, vrouwen (n = 7.669) ^c					
1. Geen verrijking	168 (166, 170)	310	32,8	5,9	1,3
2. Laag verrijkingsniveau ^d	205 (202, 207)	460	51,9	19,2	7,7
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	299 (292, 306)	962	73,9	49,8	34,3
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	334 (326, 341)	977	79,3	56,1	39,0
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (n = 3.720)					
1. (a) Geen verrijking	159 (156, 164)	299	28,9	4,8	0,9
1. (b) Geen verrijking + supplementen	165 (160, 171)	462	33,6	11,1	6,0
2. Laag verrijkingsniveau ^d	207 (200, 213)	512	52,6	22,0	9,8
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	311 (296, 333)	1.106	74,6	52,9	36,8
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	348 (332, 363)	1.142	80,0	58,6	41,8
Foliumzuursupplementgebruikers, mannen (n = 442)					
1. (a) Geen verrijking	207 (200, 211)	363	52,3	14,3	3,6
1. (b) Geen verrijking + supplementen	488 (480, 500)	1.154	99,3	91,2	68,8
2. Laag verrijkingsniveau ^d + supplementen	554 (540, 565)	1.303	99,6	95,0	79,0
3. Hoog verrijkingsniveau ^d + supplementen	749 (722, 773)	1.948	99,8	97,3	89,1

Scenario's	DFE ^a				
	Mediaan (95% CI) (µg/d)	P95 ^b (µg/d)	≥200 µg/d ^b (%)	≥300 µg/d ^b (%)	≥400 µg/d ^b (%)
4. Hoog verrijkningsniveau ^d + verrijking van tafelzout + supplementen	786 (746, 812)	2.006	99,8	98,2	91,4
Foliumzuursupplementgebruikers, vrouwen (n=745)					
1. (a) Geen verrijking	187 (177, 195)	336	42,6	8,7	2,3
1. (b) Geen verrijking + supplementen	500 (472, 527)	1.266	98,5	87,4	65,8
2. Laag verrijkningsniveau ^d + supplementen	545 (511, 577)	1.323	99,1	93,0	73,4
3. Hoog verrijkningsniveau ^d + supplementen	663 (627, 714)	1.914	99,2	95,4	83,9
4. Hoog verrijkningsniveau ^d + verrijking van tafelzout + supplementen	697 (658, 738)	1.933	99,2	96,1	87,7

DFE = dietary folate equivalents; UL = tolerable upper intake level (aanvaardbare bovengrens); CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); P95 95ste percentiel; a Om de DFE te berekenen is synthetische foliumzuur vermenigvuldigd met een factor 1,7; b Data geeft de kortetermijn inname weer waardoor het percentage van volwassenen met een DFE/foliumzuurinname boven de aanbevolen hoeveelheid en de aanvaardbare bovengrens overschat kan zijn; c Supplementen niet meegenomen; d Voedingsmiddelen die verrijkt kunnen worden: multivitaminenap, multivruchtensap, limonade (frisdrank), ontbijtgranen, margarines, voorverpakte soep, cacao poeder, bepaalde zuivel producten en bepaald snoepgoed.

Tabel 12b. Inname van synthetisch foliumzuur, het percentage met een aanbevolen inname, en het percentage met een inname boven de bovengrens, in Duitsland [86].

Scenario's	Foliumzuur		
	Mediaan (95% CI) ($\mu\text{g/d}$)	P95 ^b ($\mu\text{g/d}$)	$\geq 1000 \mu\text{g/d}^b$ (%)
Totale populatie, mannen (n = 6.257) ^c			
1. Geen verrijking	0 (0, 0)	0	0,0
2. Laag verrijkingsniveau ^d	17 (16, 18)	224	0,0
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	100 (95, 105)	674	1,8
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	123 (116, 128)	695	1,9
Totale populatie, vrouwen (n = 7.669) ^c			
1. Geen verrijking	0 (0, 0)	0	0,0
2. Laag verrijkingsniveau ^d	10 (9, 11)	142	0,0
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	66 (63, 70)	446	0,8
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	86 (82, 90)	467	0,8
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (n = 3.720)			
1. (a) Geen verrijking	0 (0, 0)	0	0,0
1. (b) Geen verrijking + supplementen	0 (0, 0)	100	0,4
2. Laag verrijkingsniveau ^d	15 (13, 18)	182	0,0
3. Hoog verrijkingsniveau ^d	78 (68, 87)	525	1,3
4. Hoog verrijkingsniveau ^d + verrijking van tafelzout	100 (91, 109)	541	1,3
Foliumzuursupplementgebruikers, mannen (n = 442)			
1. (a) Geen verrijking	0 (0, 0)	0	0,0
1. (b) Geen verrijking + supplementen	150 (150, 200)	500	1,6
2. Laag verrijkingsniveau ^d + supplementen	202 (200, 208)	627	1,6
3. Hoog verrijkingsniveau ^d + supplementen	314 (300, 325)	962	4,8

Scenario's	Foliumzuur		
	Mediaan (95% CI) ($\mu\text{g/d}$)	P95 ^b ($\mu\text{g/d}$)	$\geq 1000 \mu\text{g/d}^b$ (%)
4. Hoog verrijkniveau ^d + verrijking van tafelzout + supplementen	332 (320, 351)	1.022	5,2
Foliumzuursupplementgebruikers, vrouwen (n=745)			
1. (a) Geen verrijking	0 (0, 0)	0	0,0
1. (b) Geen verrijking + supplementen	200 (200, 200)	600	2,7
2. Laag verrijkniveau ^d + supplementen	204 (200, 215)	625	2,7
3. Hoog verrijkniveau ^d + supplementen	283 (257, 300)	1.000	5,0
4. Hoog verrijkniveau ^d + verrijking van tafelzout + supplementen	299 (275, 322)	1.020	5,4

DFE = dietary folate equivalents; UL = tolerable upper intake level (aanvaardbare bovengrens); CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); P95 95ste percentiel; a Om de DFE te berekenen is synthetische foliumzuur vermenigvuldigd met een factor 1,7; b Data geeft de kortetermijn inname weer waardoor het percentage van volwassenen met een DFE/foliumzuurinname boven de aanbevolen hoeveelheid en de aanvaardbare bovengrens overschat kan zijn; c Supplementen niet meegenomen; d Voedingsmiddelen die verrijkt kunnen worden: multivitaminesap, multivruchtsap, limonade (frisdrank), ontbijtgranen, margarines, voorverpakte soep, cacao poeder, bepaalde zuivel producten en bepaald snoepgoed.

Bijlage 2. Foliumzuur suppletieadvies, verrijgingsbeleid en de prevalentie van geboortefwijkingen in het buitenland

In deze bijlage wordt dieper ingegaan op de situatie in landen met verplichte foliumzuurverrijking. Er wordt onder andere beschreven wat het verrijgingsgehalte is en het mogelijke effect geboortefwijkingen. Deze gegevens worden per land beschreven.

Verenigde Staten

In onderstaande Tabel 13 staan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor foliumzuur zoals die gelden in de Verenigde Staten [105]. Voor kinderen tot 12 maanden is er een adequate inname vastgesteld. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden om elke dag een supplement met 400 µg foliumzuur te nemen. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven wordt ook aangeraden om een foliumzuursupplement te gebruiken.

Tabel 13. Dagelijkse aanbevolen hoeveelheden voor foliumzuur [105].

Leeftijd	Man	Vrouw	Zwanger	Lacterend
Geboorte-6 maanden*	65 µg DFE*	65 µg DFE*		
7-12 maanden*	80 µg DFE*	80 µg DFE*		
1-3 jaar	150 µg DFE	150 µg DFE		
4-8 jaar	200 µg DFE	200 µg DFE		
9-13 jaar	300 µg DFE	300 µg DFE		
14-16 jaar	400 µg DFE	400 µg DFE	600 µg DFE	500 µg DFE
19+ jaar	400 µg DFE	400 µg DFE	600 µg DFE	500 µg DFE

* Adequate inname (AI).

In 1998 werd de foliumzuurverrijking van brood, tarwebloem, maismeel, maispap (corngrits), tarwepap (farina), rijst, macaroni en noodle producten verplicht in Amerika (Tabel 14) [125-127]. Daarnaast mogen ontbijtgranen verrijkt worden met 400 µg foliumzuur per portie.

Tabel 14. Producten die verplicht verrijkt worden in Amerika, met de hoeveelheid van verrijking.

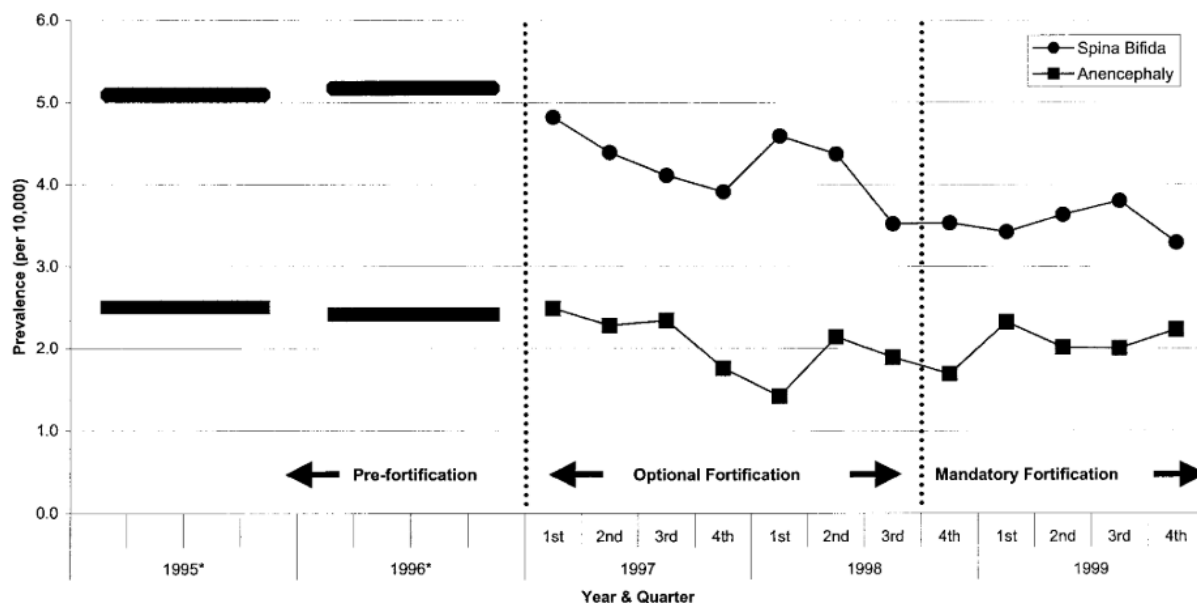
	Foliumzuur verrijking (per 100g)
Brood, broodjes	0,09 mg
Bloem, zelfrijzend bakmeel	0,154 mg
Maispap (corn grits), maisproducten	0,154-0,22 mg
Tarwepap (Farina)	0,154-0,19 mg
Rijst	0,154-0,31 mg
Pasta en noodle producten	0,20-0,26 mg

Er is een vergelijking gemaakt tussen de prevalentie van neuraalbuusdefecten voor en na de periode van het invoeren van de verrijking [128, 129]. Hierbij werden de periodes van geen verrijking (1995-1996), vrijwillige verrijking (1997-1998) en verplichte verrijking

(1998-1999) vergeleken (Tabel 15 en Figuur 10). De prevalentie van spina bifida nam af met 31% van 5,2:10.000 naar 3,5:10.000 levend geboren in de periode van geen verrijking ten opzichte van de periode met verplichte verrijking. De prevalentie van anencefalie nam af met 16% van 2,4:10.000 naar 2,1:10.000. De prevalenties namen significant af in de periode van vrijwillige verrijking ten opzichte van de periode waarin er geen verrijking was. De prevalenties namen niet significant verder af in de periode van verplichte verrijking vergeleken met de periode van vrijwillige verrijking. De resultaten van het onderzoek zijn mogelijk wel beïnvloed door voorlichtingscampagnes en verbeterde registraties. In een deel van de staten werden beëindigde zwangerschappen, en prenatale diagnoses niet geregistreerd. Een goede registratie van geboortefwijkingen is belangrijk bij de monitoring het effect van verrijking van voedingsmiddelen.

Tabel 15. De geschatte prevalentie van spina bifida en anencefalie per jaar – Verenigde Staten 1995-1999 [128].

Pre-verrijking (januari 1995-december 1996)					
	Totaal geboorten	%VS geboorten	Prevalentie (per 10.000)		
Spina bifida	3.127.161	40,14	5,15		
Anencefalie	3.127.161	40,14	2,43		
Vrijwillige verrijking (januari 1997-september 1998)					
	Totaal geboorten	%VS geboorten	Prevalentie (per 10.000)		
Spina bifida	3.063.265	44,77	4,22		
Anencefalie	3.063.265	44,77	2,04		
Verplichte verrijking (oktober 1998-december 1999)					
	Totaal geboorten	%VS geboorten	Prevalentie (per 10.000)	PR (pre-vs. verplicht)	95% CI
Spina bifida	2.406.427	48,74	3,54	0,69	0,63-0,74
Anencefalie	2.406.427	48,74	2,05	0,84	0,75-0,95



* Annual prevalences only were collected in 1995 and 1996

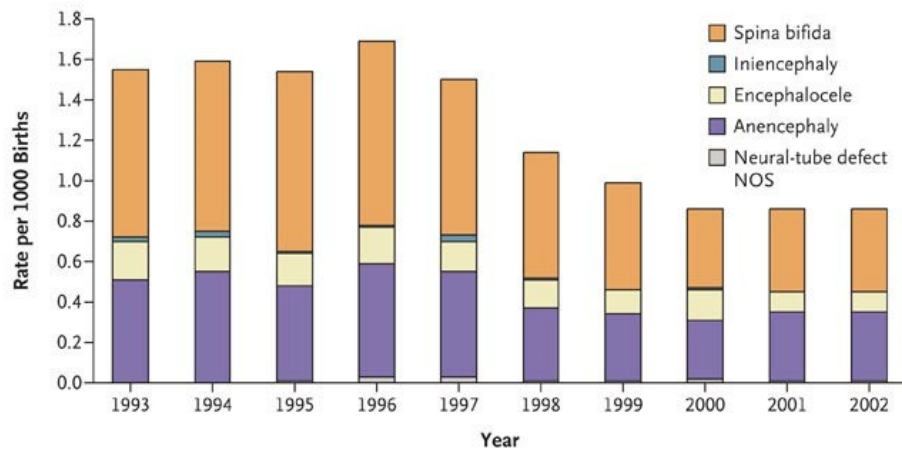
Figuur 10. Prevalentie van spina bifida en anencefalie per jaar, op basis van 24 monitoringprogramma's in de Verenigde Staten (1995-1999) [128].

Canada

In Canada wordt aanbevolen om dagelijks een multivitaminensupplement te nemen met 400 µg foliumzuur, minstens 3 maanden voor de conceptie tot na de bevalling [130]. Voor vrouwen wordt aangeraden om 400 µg per dag te gebruiken, uit voorzorg voor een mogelijke ongewenste zwangerschap. In geval van diabetes, obesitas, epilepsie en eerdere zwangerschappen met een geboorteafwijking worden hogere doseringen aangeraden, in overleg met de huisarts.

In 1998 werd de verrijking van bloem, pasta en maismeel met foliumzuur verplicht in Canada [106]. Er wordt 0,15 mg foliumzuur per 100 g bloem of maismeel toegevoegd en 0,20 tot 0,27 mg foliumzuur per 100 g pasta [127]. Ontbijtgranen mogen verrijkt worden met 60 µg foliumzuur per portie.

De prevalentie van geboortes met een neuralebuisafwijking daalde van 1,58:1000 in 1993, naar 0,86:1000 in 2002 (Figuur 11) [127].



	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
All neural-tube defects	1.55	1.59	1.55	1.69	1.50	1.14	0.99	0.86	0.86	0.86
Spina bifida	0.83	0.84	0.89	0.91	0.77	0.62	0.53	0.39	0.41	0.41
Iniencephaly	0.02	0.03	0.01	0.01	0.03	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00
Encephalocele	0.19	0.17	0.16	0.18	0.15	0.14	0.12	0.15	0.10	0.10
Anencephaly	0.51	0.55	0.47	0.56	0.52	0.36	0.33	0.29	0.34	0.34
Neural-tube defect NOS	0.00	0.00	0.01	0.03	0.03	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01

Figuur 11. Prevalentie van neuralebuisafwijkingen, in zeven Canadese provincies, van 1993 tot 2002 [127].

Chili

In 2000 werd de fortificatie van tarwebloem (2,0-2,4 ppm) met foliumzuur verplicht in Chili [107]. De prevalentie van neuralebuisdefecten nam af van 1,9:1000 levend geboren in 1982-1999 naar 0,81:1000 levend geboren in 2001-2003. Alle Latijns-Amerikaanse landen verrijken hun tarwebloem met foliumzuur. Er wordt een afname in de prevalentie neuralebuisdefect gevallen gezien, maar daarbij wordt wel de kanttekening gemaakt dat er een verbetering in de methodiek nodig is, om de prevalentie beter te kunnen monitoren.

Nieuw Zeeland

Nieuw Zeeland heeft het volgende beleid op foliumzuur suppletie [108]: vrouwen met een kinderwens wordt geadviseerd om 800 µg foliumzuur per dag te nemen, ten minste 4 weken voor de conceptie tot 12 weken na de conceptie. Vrouwen met (een familie) geschiedenis van neuralebuisafwijkingen wordt geadviseerd 5000 µg foliumzuur per dag te gebruiken, 4 weken voor tot 12 weken na de conceptie. Deze hoge dosering wordt ook aanbevolen voor vrouwen met insuline gebruik voor diabetes en voor vrouwen die medicijnen gebruiken die effect kunnen hebben op het foliumzuurmetabolisme.

In 2009 werd foliumzuurverrijking van meel, voor het bakken van brood, verplicht in Nieuw Zeeland [109]. Er werd echter bezwaar gemaakt op dit besluit, met als gevolg dat deze wetgeving is ingetrokken per 2012. Momenteel is de verrijking op vrijwillige basis met 100 mg foliumzuur per serveereenheid, met een doel om uiteindelijk 50% van het brood verrijkt te hebben. Er wordt echter getwijfeld of deze aanpak voldoende effectief is: in 2013 was 14% van het brood verrijkt. Daarnaast kiest slechts een gedeelte van de vrouwen (14%) actief voor foliumzuurverrijkt brood. Naast brood mogen ook ontbijtgranen, vruchtensappen verrijkt worden met foliumzuur [108].

De laatste meting van neuralebuisdefecten was in 2003, er waren in totaal 11,2:10.000 gevallen [108, 110]. Dit is een afname ten opzichte van 1998, toen waren er 17,4: 10.000 gevallen [110]. Het is onduidelijk wat het effect van het huidige beleid is op het de prevalentie van neuralebuisafwijkingen.

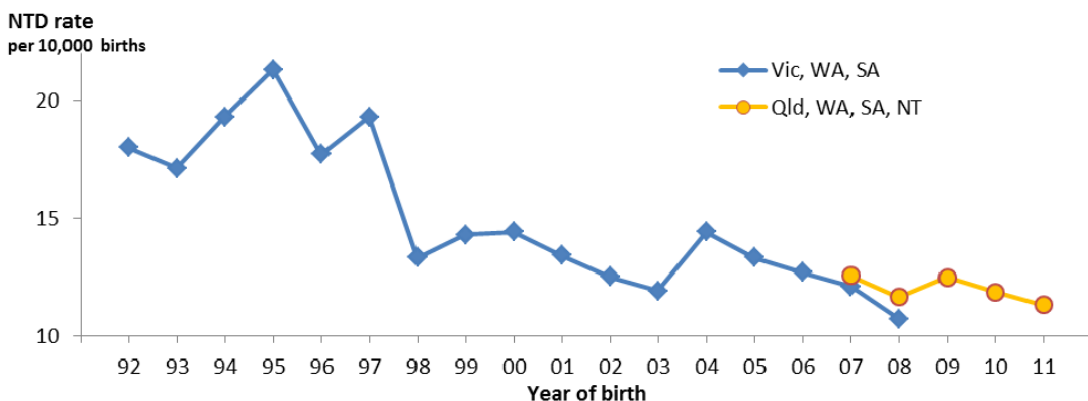
Australië

Vrouwen met een kinderwens wordt geadviseerd om naast de voeding dagelijks een foliumzuur supplement te gebruiken, van ten minste 400 µg, 4 weken voor, tot 12 weken na de conceptie.

In een kleine lokale studie (n=44) onder zwangere vrouwen, bleek dat 89% foliumzuur gebruikte. Van de gebruikers, was er maar een gedeelte dat het supplement elke dag slikte (59%). Bij navraag bleek dat de vrouwen vaak niet goed begrepen waarom ze foliumzuur slikten.

De verplichte verrijking van meel, voor brood, die eerder genoemd werd voor Nieuw Zeeland, is wel van kracht in Australië [111]. Tarwebloem, voor de bereiding van brood, moet verrijkt worden met 200-300 µg foliumzuur per 100 g bloem, met uitzondering van biologische bloem.

In 2016 is een monitoring gepubliceerd, over het effect van de verplichte verrijking op het de prevalentie van neuralebuisdefecten [112]. Afhankelijk van welke regio's meegenomen werden in de vergelijking, was er een 14% (significante) afname en een 13% (niet-significante) afname in de prevalentie van neuralebuisdefecten na het invoeren van de verrijking (Figuur 12). Ze vonden een afname in de prevalentie van neuralebuisdefecten bij tienerzwangerschappen en bij vrouwen met een Aboriginal of Torres Staits Islander afkomst. Bij deze groepen was voorheen geen afname gezien, toen er voorlichting, suppletie en vrijwillige verrijking ingezet werd. De auteur geeft wel aan dat het onderzoek geen oorzaak en gevolg effect laat zien, en dat ook de korte periode, na het invoeren van de verplichtte verrijking een nadeel is van de monitoring.



Figuur 12. Jaarlijks prevalentie van neuralebuisdefecten, per 10.000 geboortes. Er zijn twee verschillende populaties gemeten: in de periode van 1992-2008 (Victoria (Vic), West Australië (WA) en Zuid Australië (SA)), en in de periode van 2007-2011 (Queensland (Qld), Western Australia, South Australia and the Northern Territory (NT)).

Bijlage 3. Kennisnetwerk geboortezorg

Binnen het ZonMw programma Zwangerschap en Geboorte is het Kennisnetwerk Geboortezorg opgericht (sinds 2013) [131]. Het is een landelijk netwerk rondom de geboortezorg en bestaat uit 10 consortia (Figuur 13). Het doel van het kennisnetwerk is om de kwaliteit van de geboortezorg te verbeteren door middel van samenwerken en kennisontwikkeling. In de projecten die uitgevoerd worden is er onder anderen aandacht voor foliumzuurgebruik.

De 10 consortia van het kennisnetwerk Geboortezorg:

- Consortium Oost Nederland
- Consortium Zwangerschap en Geboorte Noord-Nederland (ZeGNN)
- Verloskundig Consortium Brabant
- Zwangerschap en Geboorte Overijssel
- Verloskundig Consortium Limburg
- Regionaal Verloskundig Consortium Noordelijk Zuid-Holland
- Regionaal Consortium Zwangerschap & Geboorte Zuidwest Nederland
- Netwerk Geboortezorg Noordwest Nederland
- Geboortezorg Consortium Midden Nederland (GCMN)
- College Perinatale Zorg



KENNISNETWERK GEBOORTEZORG

Figuur 13. Het landelijke kennisnetwerk geboortezorg bestaat uit 10 consortia, en is opgericht vanuit het ZonMw programma Zwangerschap en Geboorte [131].

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag