



Preventie van neuraalbuisdefecten: waarom andere landen er wel in slagen om resultaten te boeken

E. Den Hond · I. Gabaret · G. Thys · V. Nelen

Published online: 13 april 2022

© Bohn Stafleu van Loghum is een imprint van Springer Media B.V., onderdeel van Springer Nature 2022

Samenvatting Dertig jaar geleden werd aangetoond dat de inname van foliumzuur vóór conceptie en in het begin van de zwangerschap het risico op neuraalbuisdefecten (*neural tube defects* (NTD)) aanzienlijk vermindert. Ondanks gezondheids promotie rond foliumzuursupplementen in Europa is de prevalentie van NTD's niet wezenlijk gedaald. In de Verenigde Staten (VS) daarentegen werd een grote terugval van NTD's geobserveerd dankzij de verplichte verrijking van bloem met foliumzuur. Een werkgroep onder leiding van prof.dr. Joan Morris van de St. George's universiteit van Londen onderzocht hoeveel NTD-zwangerschappen vermeden hadden kunnen worden indien Europa sinds 1998 systematische foliumzuurverrijking toegepast zou hebben, analoog aan de VS. De berekeningen gebeurden op basis van 35 EUROCAT-registers met gegevens over aangeboren afwijkingen, aangevuld met data uit de literatuur over serumfolaatgehaltes en inname van foliumzuursupplementen op populatieniveau. Tussen 1998 en 2017 werd het aantal zwangerschappen met een NTD in Europa geschat op 95.213, en dit op 104 miljoen geboorten in 28 landen, wat resulteert in een prevalentie van 0,92 per 1.000 geboorten. Het aantal NTD-zwangerschappen dat over een periode van 20 jaar had kunnen worden vermeden indien de 28 Europese landen van de EU in 1998 gestart zouden zijn met foliumzuurverrijking van bloem, wordt geschat tussen de 14.600 en 19.500. In België zou dit neerkomen op 270 tot 370 vermeden NTD-zwangerschappen op 20 jaar tijd. Dit onderzoek be-

rekende dat het niet implementeren van foliumzuurverrijking van bloem in Europa jaarlijks kan leiden tot neuraalbuisdefecten bij bijna 1.000 zwangerschappen.

Trefwoorden neuraalbuisdefect · preventie · foliumzuursuppletie · foliumzuurverrijking · aangeboren afwijking

Inleiding

EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) is een Europees samenwerkingsverband waarin 39 regionale registers uit 21 landen op een gestandaardiseerde manier gegevens over aangeboren afwijkingen verzamelen (fig. 1). Het centrale EUROCAT-register wordt beheerd door DG Joint Research Centre (JRC) in Ispra (Italië). De JRC ontvangt halfjaarlijks de gecodeerde data van de deelnemende registers en bundelt deze, met als resultaat een internationaal registratienetwerk van aangeboren afwijkingen. Sinds de start van EUROCAT in 1979 werden ongeveer 1,7 miljoen geboorten en zwangerschapsafbrekingen geregistreerd, en daarmee covert het register bijna 30% van de zwangerschappen in Europa.

België wordt vertegenwoordigd door twee regionale registers. Het Antwerpse EUROCAT-register wordt uitgewerkt door het Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH), in samenwerking met de Universiteit Antwerpen (UA) – diensten neonatologie, pediatrie, genetica en gynaecologie. Sinds 1 januari 1997 bestrijkt het register het volledige grondgebied van de provincie Ant-

Dit artikel is eerder verschenen als: Den Hond E, Gabaret I, Thys G, Nelen V. Preventie van neuraalbuisdefecten: waarom andere landen er wel in slagen om resultaten te boeken. *Percentiel* 2021;26:8–10.

E. Den Hond (✉) · I. Gabaret · G. Thys · V. Nelen
Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH), Antwerpen, België
elly.denhond@provincieantwerpen.be



Figuur 1 Het logo van EUROCAT



werpen. Het register van Henegouwen-Namen is vertegenwoordigd door het Centrum voor Humane Genetica van het Instituut voor Pathologie en Genetica in Charleroi (Gosselies).

Het doel van EUROCAT is de registratie van aangeboren afwijkingen en de analyse van de risicofactoren voor aangeboren afwijkingen, bijvoorbeeld het effect van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap en de impact van milieufactoren. Door het combineren van data uit verschillende centra kunnen alarmsignalen, zoals een plotse toename van een bepaalde afwijking of een geografische cluster van een aangeboren afwijking, sneller opgemerkt en geïnterpreteerd worden. Bevindingen kunnen vervolgens leiden tot preventie-maatregelen.

In de schoot van EUROCAT werd een werkgroep opgericht die zich buigt over de preventie van neuraalbuisdefecten en de rol van foliumzuur hierin.

Doelstelling

In 1991 werd in de Vitamin Study door de Medical Research Council aangetoond dat de inname van 0,4 mg foliumzuur vóór conceptie het risico op NTD's met 72% vermindert [1]. Via dieetaanpassingen is het echter zeer moeilijk om deze hoge dosis dagelijks te halen. Daarom wordt foliumzuursuppletie of met foliumzuur verrijkte voeding aanbevolen. In 1998 introduceerden de Verenigde Staten (VS) de verplichting om bloem te verrijken met foliumzuur [2]. Dit voorbeeld werd gevolgd door 78 landen wereldwijd, maar door geen enkel land in Europa [3]. De efficiëntie van het verrijken van bloem met foliumzuur werd herhaaldelijk aangetoond [4–7]. Toch behoudt men in Europa het advies om foliumzuursuppletie toe te dienen via tabletten of capsules.

Een werkgroep onder leiding van prof.dr. Joan Morris van de St. George's universiteit van Londen berekende welk effect de verrijking van bloem met foliumzuur zou hebben gehad op de prevalentie van NTD's over een periode van 20 jaar (1998–2017), indien Europa in 1998 dezelfde beslissing had genomen als de VS.

Methode

Prevalentie NTD's

EUROCAT registreert aangeboren afwijkingen volgens de internationale classificatie van ziekten, ICD-10 of ICD-9, met specifieke richtlijnen voor aangeboren afwijkingen [8]. Tot de groep van NTD's behoren anencefalie, encefalocele en spina bifida. Prevalentiecijfers van NTD's – zowel levendgeborenen, doodgeborenen als afgebroken zwangerschappen (TOPFA) – geregistreerd tussen 1 januari 1998 en 31 december 2017 werden verkregen via de interactieve EUROCAT-website van de 35 van de 39 registers op het Europese vasteland [9]. Cases met een reeds bekende genetische

aandoening werden geëxcludeerd. Voor de negen landen die niet vertegenwoordigd zijn in het EUROCAT-register werden gegevens opgezocht in PubMed (Slovakije en Slovenië) of werd aangenomen dat de prevalentie dezelfde is als vergelijkbare landen in Europa (bijvoorbeeld voor Estland werd de prevalentie van Finland overgenomen).

Inname en voedingsstatus van foliumzuur

Data over het gebruik van foliumzuursuppletie en over folaat in serum op populatieniveau werden opgezocht in PubMed en Google Scholar. Per land werd het meest recente onderzoek geselecteerd.

Preventie van NTD's

In de VS wordt sinds 1998 een verplichte verrijking toegepast van 0,14 mg foliumzuur per 100 g graanproduct, wat op basis van voedselconsumptieonderzoeken bij vrouwen van vruchtbare leeftijd resulteert in een dagelijkse inname van 0,2 mg foliumzuur. Wald et al. berekenden dat een inname van 0,2 mg foliumzuur per dag de serumfolaatconcentratie bij vrouwen van vruchtbare leeftijd gemiddeld zal verhogen met 1,88 ng/ml of 4,26 nmol/l [10]. De overeenkomstige reductie in de prevalentie van NTD's kan volgens Wald et al. berekend worden met de volgende formule: $(\text{nieuwe serumfolaatconcentratie}/\text{originele serumfolaatconcentratie})^{-0,81}$ [10].

Resultaten

Hieronder worden de totale resultaten van Europa en de resultaten van België apart gepresenteerd en besproken. De cijfers voor de overige afzonderlijke Europese landen kunnen worden nagelezen in de publicatie van Morris et al. [11].

Prevalentie van NTD's

Tussen 1998 en 2017 werd het aantal zwangerschappen met een NTD in Europa geschat op 95.213, en dit op 104 miljoen geboorten in 28 landen, wat resulteert in een prevalentie van 0,92 per 1.000 geboorten. Dit cijfer omvat NTD's die voorkomen bij levendgeborenen, foetale sterfte (doodgeboorte of miskraam ≥ 20 weken zwangerschapsduur) en beëindiging van de zwangerschap voor foetale anomalie, met exclusie van cases met een bekende genetische aandoening. De cijfers in België liggen iets lager dan de Europese data: in de provincie Antwerpen werden 271 NTD's geregistreerd en bedraagt de prevalentie 0,73 per 1.000 geboorten (periode 1998–2016); in Henegouwen zijn de respectievelijke cijfers 194 en 0,79 per 1.000 geboorten (periode 1998–2017).

Tabel 1 NTD: aantal zwangerschappen en prevalentie indien foliumzuurverrijking zou zijn toegepast van 1998 tot 2017

regio	scenario 1: geen externe foliumzuursuppletie		scenario 2: 25% vrouwen met externe foliumzuursuppletie				
	prevalentie per 1.000 geboorten	prevalentie per 1.000 geboorten met verrijking	percentage reduc- tie door verrijking	geschat aantal vermeden NTD's	prevalentie per 1.000 geboorten met verrijking	percentage reduc- tie door verrijking	geschat aantal vermeden NTD's
EU	0,92		21	19.504		15	14.628
België	0,75	0,60	20	369	0,63	15	276

Inname van foliumzuur

Recente literatuur geeft aan dat het aandeel vrouwen dat foliumzuursuppletie inneemt op het juiste moment ter preventie van NTD's – namelijk 4 weken vóór de zwangerschap en tijdens de eerste 8 tot 12 weken van de zwangerschap – varieert van ongeveer 10,4% tot 35% [12–14]. Een meta-analyse van 34 onderzoeken wees uit dat ongeveer 25% van de vrouwen per conceptueel foliumzuursuppletie innam [15]. Voor de huidige analyse werd het aantal te voorkomen NTD's geschat, uitgaande van twee mogelijke scenario's voor wat betreft het aantal vrouwen dat reeds foliumzuur-suppletie neemt:

1. Scenario 1 gaat uit van de veronderstelling dat geen enkele vrouw suppletie neemt, en dat de risicovermindering bijgevolg maximaal is.
2. Scenario 2 gaat ervan uit dat 25% van de vrouwen foliumzuursuppletie innam op het juiste moment en dat het effect bijgevolg slechts van toepassing is op 75% van de zwangerschappen.

De reële situatie in Europa ligt vermoedelijk tussen beide scenario's in.

Folaat in serum

De mediaan van het serumfolaatgehalte in Europa bedraagt 14,1 nmol/l. In België wordt de mediane waarde geschat op 13,8 (standaarddeviatie: 0,41) nmol/l op basis van een publicatie uit 1999 [16].

Preventie van NTD's

Tabel 1 toont het aantal NTD-zwangerschappen dat had kunnen worden vermeden indien de 28 landen van de EU in 1998 dezelfde maatregelen hadden geïmplementeerd als de VS. Indien we ervan uitgaan dat er geen suppletie plaatsvond en bijgevolg alle vrouwen baat zouden hebben bij de verrijking (scenario 1), bedraagt het aantal geschatte vermeden NTD-zwangerschappen 19.504. Indien 25% van de vrouwen reeds foliumzuursuppletie had gebruikt vóór de zwangerschap (scenario 2), zou het effect minder groot zijn en neerkomen op 14.628 vermeden NTD-zwangerschappen. Dit komt overeen met een reductie in NTD-zwangerschappen van 15 tot 21%, of de preventie van bijna 1.000 NTD-zwangerschappen per jaar in de hele EU. Indien dezelfde berekening wordt uitgevoerd voor België apart, resulteert dit in 270 tot

370 vermeden NTD-zwangerschappen op 20 jaar tijd of ongeveer 15 vermeden NTD-zwangerschappen per jaar.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat het niet implementeren van foliumzuurverrijking in de EU tussen 1998 en 2017 heeft geresulteerd in ongeveer 15.000 tot 20.000 NTD-zwangerschappen.

De resultaten zijn gebaseerd op een robuuste methode, die reeds eerder werd toegepast in het Verenigd Koninkrijk (VK) [17]. De voornaamste zwakheden in de methode van het huidige onderzoek zijn de beperkte beschikbare data over folaatgehalten in serum en over het percentage vrouwen dat de adviezen voor foliumzuurinnam volgt. Om deze onzekerheden op te vangen werd met verschillende scenario's gewerkt.

In het VK werd in eerder onderzoek berekend dat tussen 1998 en 2012 in totaal 2.014 getroffen zwangerschappen hadden kunnen worden voorkomen [17]. De cijfers voor het VK in het huidige onderzoek – namelijk 2.508 vermeden NTD's in de periode van 1998 tot 2017 – liggen in dezelfde lijn en versterken bijgevolg de argumenten. Op 20 september 2021 heeft het Departement van Gezondheid en Sociale Zaken van het VK beslist om foliumzuur toe te voegen aan niet-volkorenbloem, met als doel het aantal NTD's in de toekomst te verminderen [18].

In België is het huidige advies voor vrouwen met een kinderwens om foliumzuursuppletie in te nemen op 4 weken vóór de zwangerschap en tijdens de eerste 8 tot 12 weken van de zwangerschap. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of moeders van een NTD-zwangerschap foliumzuursuppletie innamen vóór en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Helaas is de informatie over inname van foliumzuur niet goed geregistreerd in de EUROCAT-registers, mede omdat dergelijke suppletie zonder voorschrift vrij verkrijgbaar is. In de meeste Europese landen valt foliumzuursuppletie niet onder de terugbetalingsregels. Het nemen van foliumzuursuppletie is dus onderworpen aan de individuele financiële mogelijkheden, hetgeen sociale onrechtvaardigheid in de hand werkt.

De voornaamste reden waarom Europese overheden terughoudend zijn om een algemene foliumzuurverrijking in te voeren, is de bezorgdheid dat de inname van foliumzuur bij een deel van de bevolking te hoog zou worden. In 2000 pleitte het EU Scienti-

fic Committee on Food namelijk voor voorzichtigheid vanwege mogelijke interacties tussen foliumzuur en vitamine B12: 'Although there is no conclusive evidence in humans, the Committee concludes that the risk of progression of the neurological symptoms in vitamin B12 deficient patients as a result of folic acid supplementation cannot be excluded and should be considered the most serious adverse effect' [19]. Een recente publicatie van Wald et al. (2018) toont echter aan dat het onderzoek waarop dit advies was gebaseerd, onvoldoende onderbouwd is. Er kan volgens Wald et al. geen gehalte van foliumzuur bepaald worden waarbij het risico op neurologische symptomen bij patiënten met een vitamine B12-tekort toeneemt [3].

Het huidige onderzoek van Morris et al. toont aan dat het niet toepassen van een zeer goedkope en effectieve interventie – met name foliumzuurverrijking – op Europees niveau momenteel resulteert in naar schatting 1.000 NTD-zwangerschappen per jaar. Het advies van de EUROCAT-werkgroep is daarom om alle types meel te verrijken met 2,2 µg foliumzuur/100 g bloem. Na de recente beslissing van het VK om dit advies op te volgen, is het de vraag of ook België en andere Europese landen zullen volgen.

Literatuur

- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338:131–7.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JE, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 2001;285:2981–6.
- Wald NJ, Morris J, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev*. 2018;39:2.
- Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*. 2002;66:33–9.
- Lopez-Camelo JS, Orioli IM, Graca Dutra M da, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*. 2005;135:120–5.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007;357:135–42.
- Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:211–6.
- EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4. http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregis-tration/guide1_4. Geraadpleegd op: 2 feb 2018.
- EUROCAT. Prevalence charts and tables. 2019. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>. Geraadpleegd op: 20 mrt 2020.
- Wald N, Law M, Morris J, Wald D. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001;358:2069–73.
- Morris JK, Addor M-C, Ballardine E, et al. Prevention of neural tube defects in Europe: a public health failure. *Front Pediatr*. 2021;9:647038.
- Friberg AK. Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid. *Dan Med J*. 2015;62:A5019.
- Cawley S, McCartney D, Woodside JV, et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. *J Public Health*. 2018;40:827–34.
- Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *Plos One*. 2014;9:e89354.
- Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG*. 2004;111:399–408.
- De Laet C, Wautrecht J-C, Brasseur D, et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:968–72.
- Morris JK, Rankin J, Draper ES, et al. Prevention of neural tube defects in the UK: a missed opportunity. *Arch Dis Child*. 2016;101:604–7.
- GOV UK. Folic acid added to flour to prevent spinal conditions in babies. <https://www.gov.uk/government/news/folic-acid-added-to-flour-to-prevent-spinal-conditions-in-babies> (Gecreëerd: 20 sep 2021). Geraadpleegd op: 1 okt 2021.
- ECSCF European Commission Scientific Committee on Food. Opinion on the tolerable upper intake level of folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18. Brussels: ECSCF; 2000.