

# Meer foliumzuur, meer voordelen?

Tamar Kruit

**We weten dat foliumzuur de kans op spina bifida verkleint [Czeizel AE et al, 1992; MRC Vitamin Study Research Group, 1991; Wald NJ et al, 2001]. Maar wat voor beschermende effecten heeft foliumzuur nog meer? In Noord-Nederland (Friesland, Groningen en Drenthe) loopt nu een groot onderzoek naar foliumzuur bij kindwens en zwangerschap. Dit project, FoliumzuurExtra, heeft als doel te onderzoeken of de kans op spina bifida nog kleiner wordt als vrouwen foliumzuur in hogere dosering slikken (4 mg in plaats van 0,4 mg per dag), maar ook wat het effect is op de kans op andere congenitale aandoeningen, zoals schisis en hartafwijkingen [Van Beynum IM et al, 2010]. Daarnaast willen de onderzoekers weten of foliumzuur niet alleen in het begin maar tijdens de hele zwangerschap helpt bij het voorkomen van vroeggeboorte en pre-eclampsie [Czeizel AE et al, 2010; Siega-Riz AM et al, 2004; Wen SW et al, 2008]. Voor dit artikel interviewde Tamar Kruit Fenneke Blom, onderzoekster van het VU Medisch Centrum.**

## *Hoe ga je de verschillende doelstellingen onderzoeken in één project?*

Dat klopt, het is een groot opgezet gerandomiseerd onderzoek waarmee we meerdere vragen willen beantwoorden. Naast het bekende beschermende effect voor spina bifida, zijn nog niet alle effecten van foliumzuur bekend. Het FoliumzuurExtra onderzoek kan veel nieuwe informatie en sterk bewijs opleveren. In dit onderzoek krijgen vrouwen vóór de zwangerschap en tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap, óf de basisdosering 0,4 mg foliumzuur óf een hogere dosering van 4 mg. Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap krijgen ze óf 0,2 mg óf 0,8 mg foliumzuur. Het is eigenlijk één groot onderzoek, maar we kijken naar verschillende uitkomsten: voorkomen van verschillende congenitale afwijkingen aan de ene kant en vroeggeboorte en pre-eclampsie aan de andere kant. Omdat aangeboren aandoeningen weinig voorkomen, is het nodig dat veel vrouwen meedoen aan het onderzoek.



Daarom worden in meer landen vergelijkbare onderzoeken opgezet. In Italië is een zelfde studie gestart. De Nederlandse studie is een losstaand onderzoek, al worden de data samen met de data uit andere landen gebruikt voor een prospectieve meta-analyse die kijkt naar het effect van 4,0 mg foliumzuur ten opzicht van 0,4 mg. Voor het Nederlandse onderzoek hebben we 5000 vrouwen die zwanger willen worden nodig. Ook vrouwen die zwanger proberen te worden via bijvoorbeeld IVF kunnen meedoen. Vrouwen met diabetes of kanker zijn uitgesloten van deelname, vanwege respectievelijk de al aanwezige verhoogde risico's en de werking van foliumzuur op celdelingen.

## *Kun je aangeven wat het belang is van dit onderzoek voor aanstaande ouders?*

Op dit moment is het (internationale) advies aan vrouwen die zwanger willen worden, om elke dag één tablet van 0,4 of 0,5 mg foliumzuur te slikken, vanaf vier weken voor de conceptie tot in de tiende zwangerschapsweek. Als uit dit onderzoek blijkt dat een hogere dosis of langer gebruik van foliumzuur de kans op aangeboren aandoeningen, vroeggeboorte en pre-eclampsie verder verkleint, dan kan het huidige advies aangepast worden.

## *Kan extra foliumzuur dan geen kwaad?*

Op dit moment wordt er al een hogere dosering foliumzuur gebruikt door vrouwen met een verhoogd risico op neurale buisdefecten. Er zijn onderzoeken die aangeven dat te veel foliumzuur kan leiden tot een verhoogde of juist verlaagde kans op kanker, een verhoogde kans op astma in de kindjaren en de maskering van vitamine B12-deficiëntie. Deze case-control en cohort studies hebben echter onvoldoende bewijskracht om gevolgen te hebben voor de studieopzet en de huidige aanbeveling van het gebruik van foliumzuur in de zwangerschap.

## *Wat is het belang voor de zorgverleners, waaronder de verloskundigen?*

Het belang voor zorgverleners en daarmee ook verloskundigen is niet zozeer voor de korte termijn, maar meer

voor de lange termijn. Meer kennis over de effecten van foliumzuur vóór de conceptie en in de zwangerschap leidt tot het beter voorkomen van foliumzuurgerelateerde aandoeningen, zoals neurale buisdefecten en aangeboren hartafwijkingen. Wanneer meer vrouwen op tijd beginnen met het gebruik van foliumzuur in de juiste dosering, kunnen verschillende congenitale aandoeningen en complicaties mogelijk voorkomen worden.

### ***Wat is de taak van de zorgverlener (of verloskundige) in dit onderzoek?***

De grootste rol is weggelegd voor de apotheek. Vrouwen die interesse hebben in deelname aan FoliumzuurExtra, krijgen een informatief gesprek in de apotheek. De apotheek zorgt ook voor de uitgifte van de foliumzuurtabletten en de vragenlijsten tijdens het onderzoek. Gegevens over de gezondheid van de moeder tijdens de zwangerschap en van het kind, krijgen we van de huisarts en van EUROCAT.

Voor het verloop van het onderzoek is het erg belangrijk dat deelnemers op tijd overstappen van het eerste deel van het onderzoek (met 0,4 en 4,0 mg foliumzuur) naar het tweede deel (0,2 en 0,8 mg). Hierbij kan de verloskundige helpen, door de apotheek te laten weten wanneer de vrouw zwanger is of aan te geven dat de cliënte dit zelf moet doorgeven. Het is sowieso altijd goed om een zwangerschap door te geven aan de apotheker (uiteeraard met toestemming van de client), zodat de apotheek eventueel medicatiegebruik kan bewaken. Waar ook nog een rol voor de verloskundigen is weggelegd, is het vergroten van de bekendheid van het onderzoek. De inclusieperiode van het onderzoek duurt twee jaar. In die periode kunnen verloskundigen vrouwen informeren over het onderzoek, bijvoorbeeld tijdens de preconceptie spreekuren of wanneer een vrouw een miskraam heeft gehad en daarvoor op nacontrole komt. Binnenkort ontvangen alle verloskundigen in de onderzoeksregio twee posters en een stapel folders. Aan de hand van deze posters en folders kunnen cliënten gewezen worden op de mogelijkheid deel te nemen aan het onderzoek.

### ***Zijn er gevolgen voor de dagelijkse praktijk van de verloskundigen?***

Het stimuleren van het onderzoek vereist weinig extra

werk voor de verloskundigen maar is voor de slagingskansen echter wel belangrijk. Alle verloskundigenpraktijken in Friesland, Groningen en Drenthe zullen in de toekomst benaderd worden om posters op te hangen en folders neer te leggen in de praktijk. Daarnaast kan het dus voorkomen dat een cliënt meedoet aan het onderzoek. Dit zal echter geen enkele invloed hebben op de te verlenen zorg. Deelnemers krijgen ook een deelnemerspas om mee te nemen naar zorgverleners. De pas is een klein boekje met informatie en ruimte om bijvoorbeeld de uitgerekende bevallingsdatum in te vullen. Dit kan door de verloskundige of de cliënte zelf gedaan worden.

### ***Wanneer kunnen de eerste resultaten verwacht worden?***

Het onderzoek zal in totaal zo'n zes jaar duren. Het onderzoek is in april 2012 begonnen, en vrouwen kunnen gedurende twee jaar starten met het onderzoek. Na de zwangerschap moeten de gegevens over onder andere de congenitale aandoeningen nog verzameld worden, wat EUROCAT voor ons zal doen. Maar resultaten over vroeggeboorte kunnen we al eerder verwachten. Daarvoor hoeven we niet te wachten op de gegevens van EUROCAT. En omdat vroeggeboorte vaker voorkomt dan aangeboren aandoeningen, kunnen we deze resultaten al onderzoeken wanneer een klein deel van de deelnemers bevallen is. ■

### **Literatuur**

- [1] Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet* 1991 July 20;338(8760):131-7.
- [2] Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *New England Journal of Medicine* 1992 December 24;327(26):1832-5.
- [3] Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *The Lancet* 2001 December 15;358(9298):2069-73.
- [4] van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, den Heijer M, Blom HJ, de Walle HEK. 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 February 1;31(4):464-71.
- [5] Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z, Ács N, Bánhidy F. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010 February;148(2):135-40.
- [6] Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A. Second trimester folate status and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 December;191(6):1851-7.
- [7] Wen SW, Chen XK, Rodger M, Rennicks White R, Yang Q, Smith GN et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008 January;198(1):45.

### **Opzet onderzoek**

Begin onderzoek	tot 10 weken zwangerschap	10 weken zwangerschap tot einde zwangerschap
Groep 1	0,4 mg foliumzuur	0,2 mg foliumzuur
Groep 2	0,4 mg foliumzuur	0,8 mg foliumzuur
Groep 3	4 mg foliumzuur	0,2 mg foliumzuur
Groep 4	4 mg foliumzuur	0,8 mg foliumzuur