

---

# Naar een optimaal gebruik van foliumzuur

---

---



A large, stylized logo consisting of a capital 'G' and a lowercase 'g' intertwined. The 'G' is a bold, serif capital letter, and the 'g' is a lowercase serif letter with a decorative flourish that loops back into the 'G'. The logo is rendered in a dark gray color.

---





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Onderwerp : Aanbieding advies *Naar een optimaal gebruik van foliumzuur*

Uw kenmerk : VGP/VV 2646726

Ons kenmerk : U-5053/RW/cn/822-E

Bijlagen : 1

Datum : 21 februari 2008

Geachte minister,

Op 28 januari 2006 heeft uw voorganger de Gezondheidsraad gevraagd over microvoedingsstoffen te adviseren. Graag bied ik u hierbij een advies aan over het waarborgen van een optimale foliumzuurinname. Een commissie van deskundigen heeft zich over het meest recente onderzoek gebogen en de implicaties voor het beleid beoordeeld, mede in het licht van nieuwe Europese regelgeving. Drie vaste colleges van advies binnen de Gezondheidsraad, de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht, de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Voeding, hebben de bevindingen vervolgens nog getoetst. Adviezen over drie andere microvoedingsstoffen (vitamine D, jodium en vitamine A) zullen in de loop van dit jaar worden uitgebracht.

De commissie concludeert dat het gebruik van foliumzuursupplementen door vrouwen met een zwangerschapswens in ons land wel is toegenomen, maar nog steeds onvoldoende is om het risico van een kind met een open ruggetje zo veel mogelijk te verminderen. Dit geldt het sterkst voor vrouwen met een lage opleiding of een niet-westerse achtergrond. Het belangrijkste advies is dan ook om preconceptiezorg in te voeren – iets waar in een ander Gezondheidsraadadvies recent al een lans voor werd gebroken – en daarin aandacht te besteden aan de foliumzuurvoorziening. Verder is het raadzaam de voorlichting toe te spitsen op steeds nieuwe groepen vrouwen bij wie de inname van foliumzuur onvoldoende blijkt te zijn.

Ook met deze maatregelen zouden echter niet alle vrouwen die zwanger worden een voldoende foliumstatus bereiken. Niet alle zwangerschappen zijn immers gepland, al ligt dat percentage in Nederland wel hoog. Daarom geeft de commissie u in overweging om als aanvullende maatregel foliumzuur aan basisvoedingsmiddelen als brood en broodvervangers toe te voegen.

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 70 18  
E-mail: rianne.weggemans@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl





Onderwerp : Aanbieding advies *Naar een optimaal gebruik van foliumzuur*

Ons kenmerk : U-5053/RW/cn/822-E

Pagina : 2

Datum : 21 februari 2008

---

Op dit moment mogen fabrikanten foliumzuur op vrijwillige basis aan specifieke voedingsmiddelen toevoegen. Dat biedt echter geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze specifieke producten ook zullen gebruiken. Dit beleid heeft nog een ander bezwaar, want met het momenteel toegestane niveau van verrijking is niet uit te sluiten dat kinderen te veel foliumzuur binnenkrijgen.

Door basisvoedingsmiddelen te verrijken met foliumzuur kan een bodem worden gelegd onder de foliumzuuriname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In het advies wordt aangegeven welk niveau van verrijking de commissie aanvaardbaar vindt. Aan het invoeren van deze maatregel is wel een voorwaarde verbonden: het staken van de verrijking van andere voedingsmiddelen met foliumzuur. Op die manier wordt voorkomen dat kinderen een te hoge dosis foliumzuur binnenkrijgen.

Het probleem is echter dat binnen de huidige Europese regelgeving het niet mogelijk is aan deze voorwaarde te voldoen. Vanuit volksgezondheidskundig oogpunt beveelt de commissie dan ook aan de regelgeving op dit gebied onder de loep te nemen.

Met dit nieuwe advies over foliumzuur beschikt u over de jongste wetenschappelijke bevindingen en de actuele stand van zaken in het buitenland. Ook vindt u hier de overwegingen die van belang zijn voor beleidsmaatregelen. Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie van harte.

Hoogachtend,

Prof. dr. ir. D. Kromhout  
vice-voorzitter

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 70 18  
E-mail: rianne.weggemans@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl



---

# **Naar een optimaal gebruik van foliumzuur**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2008/02, Den Haag, 21 februari 2008

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



**INAHTA**

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/02.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Towards an optimal use of folic acid. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/02.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-90-5549-695-2

---

### Het advies in het kort

Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport adviseert de Gezondheidsraad over de gewenste inname van foliumzuur en over het beleid om die inname te realiseren, in het bijzonder bij vrouwen met een zwangerschapswens.

Vrouwen doen er goed aan al voor de conceptie 400 microgram synthetisch foliumzuur per dag te slikken

Vrouwen met een zwangerschapswens krijgen het advies om vanaf minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie elke dag een supplement met 400 microgram synthetisch foliumzuur te gebruiken, om het risico op een kind met een open ruggetje te verlagen. Dit advies wordt al sinds 1996 gegeven, en de huidige stand van wetenschap bevestigt dat deze dosis effectief is.

Voorlichting en preconceptiezorg kunnen het aantal vrouwen dat dit advies opvolgt nog vergroten

Hoewel steeds meer vrouwen foliumzuur innemen, voorafgaand aan de conceptie of in de eerste weken van een zwangerschap, is er wel verbetering mogelijk. Dit geldt zeker bij lager opgeleide vrouwen en vrouwen van niet-Nederlandse afkomst. Het verdient dan ook aanbeveling om de voorlichting aan deze kwetsbare en zich steeds vernieuwende doelgroepen structureel uit te breiden en preconceptiezorg in te voeren.

Ook valt verrijking van basisvoedingsmiddelen met foliumzuur te overwegen

Deze beleidsmaatregelen zijn aan te vullen met verrijking van basisvoedingsmiddelen, zoals brood en broodvervangers, met foliumzuur. Hiermee zouden nagenoeg alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd een basishoogte van gemiddeld 100 microgram synthetisch foliumzuur per dag halen, al voorzien deze producten niet in hun volledige behoefte. Op dit moment wordt foliumzuur alleen aan specifieke voedingsmiddelen toegevoegd. Er is echter geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze voedingsmiddelen gebruiken. Daarnaast is niet uit te sluiten dat kinderen die deze producten gebruiken een te hoge inname krijgen.

Er is wel een voorwaarde verbonden aan het verrijken van basisvoedingsmiddelen met foliumzuur: de verrijking van specifieke voedingsmiddelen met foliumzuur moet worden gestaakt, omdat anders kinderen het risico lopen op een te hoge inname.

Binnen de huidige Europese regelgeving is het niet mogelijk aan deze voorwaarde te voldoen. Vanuit volksgezondheidskundig oogpunt beveelt de commissie dan ook aan de regelgeving op dit gebied te evalueren.



---

# Inhoud

---

---

Samenvatting 13

---

Executive summary 19

---

- 1 Inleiding 25
  - 1.1 Aanleiding voor de advisering 25
  - 1.2 Het oorspronkelijke beleid op het gebied van foliumzuur 26
  - 1.3 Ontwikkelingen die vragen om heroverweging van het beleid 26
  - 1.4 Meerdere maatregelen met hetzelfde doel 28
  - 1.5 Vraagstelling 29
  - 1.6 Werkwijze 30
  - 1.7 Opzet van het advies 30
- 

- 2 De rol van foliumzuur in het lichaam 31
  - 2.1 Soorten foliumzuur 31
  - 2.2 Biobeschikbaarheid 32
  - 2.3 Gevolgen van te weinig en te veel 33
- 

- 3 Huidige voedingsnormen 35
  - 3.1 Voedingsnormen en hun toepassingen 35
  - 3.2 Voedingsnormen voor foliumzuur 36
  - 3.3 De aanvaardbare bovengrens 38
-

---

4	Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen	43
4.1	Verband met hart- en vaatziekten	43
4.2	Verband met kanker	45
4.3	Verband met cognitief functioneren en interactie met vitamine B <sub>12</sub> status	50
4.4	Verband met andere aandoeningen	52
4.5	Conclusie	53

---

5	De Nederlandse inname van foliumzuur	57
5.1	Methoden om de foliumzuurvoorziening te bepalen	57
5.2	De foliumzuurvoorziening van de Nederlandse bevolking	59
5.3	Aandeel van verschillende bronnen in de voeding	63
5.4	Aandeel van PMG-supplementen rond de conceptie	65
5.5	Gegevens over te hoge inname van PMG	65
5.6	Conclusie	66

---

6	Effecten van foliumzuurbeleid in het buitenland	69
6.1	Effecten van voorlichting op het gebruik van een PMG-supplement	69
6.2	Effecten van vrijwillige verrijking van specifieke voedingsmiddelen	70
6.3	Effecten van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen	71
6.4	Plannen voor de introductie van verplichte verrijking in Europa en daarbuiten	78
6.5	Conclusie	83

---

7	Effecten van het Nederlandse foliumzuurbeleid	85
7.1	Effecten van voorlichting op het gebruik van een PMG-supplement	85
7.2	Aantal neurale buisdefecten	87
7.3	Maskering van vitamine B <sub>12</sub> deficiëntie	90
7.4	Effecten van vrijwillige verrijking	92
7.5	Mogelijke effecten van verrijking van basisvoedingsmiddelen	94
7.6	Ethische overwegingen	100
7.7	Conclusie	102

---

8	Conclusies en aanbevelingen	105
8.1	Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen	105
8.2	De Nederlandse inname van foliumzuur	106
8.3	Effecten van buitenlandse beleidsmaatregelen	107
8.4	Effecten van de Nederlandse beleidsmaatregelen	109
8.5	Aanbevelingen	111

---

---

Literatuur 117

---

Bijlagen 131

- A De adviesaanvraag 133
- B De commissie 137
- C Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering 139
- D Innameberekeningen bij verschillende scenario's van foliumzuurverrijking 141
- E Berekening van het aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect 145
- F Definities 149



---

# Samenvatting

---

## **Wat is de achtergrond van dit advies?**

Regelgeving en onderzoek zijn volop in ontwikkeling

Europese wet- en regelgeving en onderzoek op het gebied van vitamines, mineralen en spoorelementen, de zogenaamde microvoedingsstoffen, zijn beide volop in beweging. Daarom heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd om een heroverweging van het beleid op het gebied van microvoedingsstoffen. Doel van het nieuwe beleid is dat een zo groot mogelijk deel van de bevolking voldoende microvoedingsstoffen binnen krijgt. Tegelijkertijd mogen echter zo min mogelijk mensen het risico lopen op een inname die hoger is dan de vastgestelde veilige bovengrens.

Dit advies over foliumzuur is het eerste in een reeks van vier adviezen over microvoedingsstoffen. In de andere adviezen komen vitamine D, jodium en vitamine A aan de orde.

## Foliumzuur is essentieel voor het lichaam

Foliumzuur is een B-vitamine die van nature in de voeding voorkomt. De synthetische vorm van foliumzuur die aan verrijkte voedingsmiddelen en supplementen wordt toegevoegd is PMG\*. Foliumzuur is belangrijk voor de groei en de gezondheid. Gebrek aan foliumzuur veroorzaakt bloedarmoede. Het gebruik van extra PMG rond de conceptie verlaagt het risico op een kind met een open ruggetje.

---

### Wat moet worden verbeterd in de inname van foliumzuur?

Het gebruik van een PMG-supplement rond de conceptie kan beter

Sinds 1996 is het aantal vrouwen met een zwangerschapswens dat 400 microgram extra PMG per dag gebruikt, vanaf minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie, toegenomen. In de afgelopen tien jaar is daarnaast het aantal foetussen met een open ruggetje afgenomen. Desalniettemin is het percentage vrouwen dat volgens de aanbevelingen extra PMG rond de conceptie gebruikt nog te laag om op dit gebied de gezondheidswinst te boeken die mogelijk is.

Ruim driekwart van de vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of lage opleiding en ongeveer de helft van de hoog opgeleide vrouwen met een Nederlandse achtergrond gebruikt geen PMG-supplement rond de conceptie of begint te laat. Er is dus duidelijk ruimte voor verdere verbetering in de inname van PMG rond de conceptie.

De inname van foliumzuur van de Nederlandse bevolking lijkt niet optimaal

Voedselconsumptieonderzoek suggereert dat ongeveer de helft van alle Nederlandse volwassenen een te lage foliumzuurinnname heeft. Beperkt beschikbaar biochemisch onderzoek naar de foliumzuurstatus zwakt deze suggestie echter af: de foliumzuurstatus is mogelijk onvoldoende bij 8 tot 25 procent van de volwassenen en ouderen. De status van kinderen tot 19 jaar – onderwerp in maar één onderzoek- lijkt goed.

---

\* PMG pterolylmonoglutaminezuur, de gesynthetiseerde variant van foliumzuur die aan voedingsmiddelen en supplementen kan worden toegevoegd, in het Engels vaak aangeduid als *folic acid*.

---

---

## **Wat is de beste manier om de inname van foliumzuur te verbeteren?**

De suboptimale inname van de Nederlandse bevolking vormt geen aanleiding voor nieuw beleid

De commissie is van mening dat suppletie of verrijking een klinisch voordeel moet opleveren. Omdat op dit moment onduidelijk is of de onvoldoende foliumzuurstatus van Nederlandse volwassenen ook daadwerkelijk gezondheidsproblemen geeft, vormt deze op zich geen aanleiding om de foliumzuurinname van de algemene bevolking te verbeteren via verrijking of suppletie.

**Verbeter de PMG-inname rond de conceptie door voorlichting en preconceptiezorg**

De commissie beveelt aan om de voorlichtingsactiviteiten over het gebruik van PMG vanaf minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie structureel uit te breiden en preconceptiezorg in te voeren, om zo de zich steeds weer vernieuwende doelgroep te bereiken. Hierbij zou blijvend extra moeten worden geïnvesteerd in voorlichting aan en zorg voor vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of een lage opleiding.

**Overweeg daarnaast verrijking van uitsluitend basisvoedingsmiddelen met PMG**

Het zal lange tijd duren voordat met voorlichting en preconceptiezorg het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie is verbeterd, met name onder vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of lage opleiding. Daarnaast zullen met deze beleidsmaatregelen vrouwen met een ongeplande zwangerschap (9 tot 15 procent van de zwangerschappen) per definitie niet worden bereikt. Daarom zou de overheid verrijking van basisvoedingsmiddelen, zoals brood en broodvervangers, kunnen overwegen, zodat een bodem kan worden gelegd onder de inname van PMG door vrouwen rond de conceptie. Deze zou overigens niet in de volledige behoefte voorzien. Daarom blijft het nodig om een PMG-supplement rond de conceptie te gebruiken.

Op dit moment verrijken levensmiddelenfabrikanten in Nederland alleen specifieke producten op vrijwillige basis. Dit is geregeld via een vrijstelling. De commissie vindt dat het huidige vrijstellingsbeleid – waarbij het toegestaan is 100 microgram PMG per 100 kilocalorieën aan voedingsmiddelen toe te voegen

---

– zodanig zou moeten worden beperkt dat kinderen niet langer het risico lopen te veel PMG binnen te krijgen. Daarnaast biedt deze verrijking geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze producten zullen gebruiken.

Met verrijking van basisvoedingsmiddelen kan de inname van PMG van nagenoeg alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden verhoogd. Een voorbeeld hiervan is het verhogen van de PMG-inname van vrouwen met gemiddeld 100 microgram PMG per dag door het verrijken van brood en broodvervangers met 150 microgram PMG per 100 gram meel na bereiding.

Dit niveau van verrijking vindt de commissie aanvaardbaar, op voorwaarde dat de vrijwillige verrijking met PMG van specifieke producten wordt gestaakt, omdat anders kinderen een te hoge inname krijgen.

### Neem daarvoor de Europese regelgeving onder de loep

De door de commissie bepleite voorwaarden bij verrijking – het respectievelijk beperken of staken van de verrijking van specifieke producten – lijken op dit moment op gespannen voet te staan met de afspraak binnen de Europese Unie om geen belemmering voor de vrije handelsmarkt op te werpen. Deze afspraak klinkt door in het Arrest van het Europese Hof uit 2004, dat erop neer komt dat verrijkte producten alleen mogen worden geweigerd als zij een specifiek gevaar voor de volksgezondheid vormen. Vanuit volksgezondheidskundig oogpunt beveelt de commissie aan de regelgeving op dit gebied onder de loep te nemen.

### Blijft het nog bij het oude, zorg dan voor sturing en duidelijke etikettering

Wel is het voor de overheid mogelijk om vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen via overleg met producenten te sturen. Daarnaast is het bijvoorbeeld mogelijk om voedingsmiddelen die vrijwillig verrijkt zijn met PMG duidelijker te etiketteren en deze via voorlichting en preconceptiezorg aan te bevelen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### Voorkom hoe dan ook een te hoge inname van PMG uit verrijkte producten

De commissie benadrukt dat het bij verrijking essentieel is dat de inname van PMG onder de veilige bovengrens van inname blijft. Kinderen lopen bij verrijking het hoogste risico op een overschrijding van de veilige bovengrens van inname. De aanvaardbare bovengrenzen van kinderen zijn afgeleid van die van volwassenen. Er is maar zeer weinig onderzoek gedaan naar mogelijke gezond-

---

heidsrisico's van PMG bij kinderen. Ook suggereert onderzoek bij volwassenen dat hoge doses PMG de ontwikkeling van kanker van de dikke darm kunnen bevorderen.

#### Ontraad patiënten met goedaardige gezwellen in de dikke darm voedingssupplementen met PMG

De commissie adviseert artsen om patiënten met goedaardige gezwellen in de dikke darm het gebruik van voedingssupplementen met PMG te ontraden - dit omdat het niet kan worden uitgesloten dat een hoge PMG-inname de transformatie van een goedaardig gezwel in een kwaadaardig gezwel kan versnellen.

#### Monitor de mogelijke gezondheidseffecten van het te kiezen beleid

De commissie beveelt aan om het effect van het te kiezen beleid voor de foliumzuurinname, het risico op een open ruggetje, de maskering van vitamine B<sub>12</sub> tekort en het optreden van kanker van de dikke darm en beroerte te monitoren, waarbij zoveel mogelijk zou moeten worden aangehaakt bij bestaande registraties. Om te bepalen of, en hoe foliumzuur en PMG het risico op kanker van de dikke darm beïnvloeden, vindt de commissie nader onderzoek noodzakelijk.

#### Evalueer de voedingsnormen voor foliumzuur

De commissie is van mening dat de voedingsnormen voor foliumzuur moeten worden geëvalueerd. Biochemische gegevens wijzen namelijk uit dat de foliumzuurinname van de Nederlandse bevolking minder slecht is dan de innamegegevens uit het voedselconsumptieonderzoek suggereren.



---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Towards an optimal use of folic acid. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/02.

---

### Background to this advice

Regulations and research undergo rapid development

European legislation and research in the field of vitamins, minerals and trace elements (known as micronutrients) undergo rapid development. For this reason, the Minister of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council of the Netherlands to reconsider its policy on micronutrients. The aim of the new policy is to ensure that as many people as possible consume adequate quantities of micronutrients while, at the same time, minimising the risk that people exceed the safe upper level of intake.

This advisory report on folic acid is the first in a series of four advisory reports on micronutrients. The other reports will deal with vitamin D, iodine and vitamin A.

Folate is essential for the human body

Folate is a B-vitamin that occurs naturally in food. The synthetic form of folate added to fortified foods and supplements is folic acid. Folate is important for growth and health. Folate deficiency can cause anaemia. Taking additional folic acid around the time of conception lowers the risk of having a child with a neural tube defect.

---

---

### **How can folate intake be improved?**

The use of a periconceptual folic acid supplement can be improved

Since 1996 there has been a rise in the number of women who, with the desire to become pregnant, take an additional 400 micrograms per day of folic acid from at least four weeks before conception until eight weeks after. Over the past 10 years there has also been a reduction in the number of fetuses with neural tube defects. Nevertheless, the percentage of women who take the recommended additional folic acid around the time of conception remains too low to achieve the full potential health benefits in this area.

At least three-quarters of women with a non-Dutch background or those with a lower level of education and about half of higher educated women with a Dutch background do not take any periconceptual folic acid supplement, or start too late. Therefore, there is clearly room for further improvement in periconceptual folic acid intake.

Folate intake in the Dutch population does not appear to be optimal

Research into food consumption suggests that the folate intake in about half of all Dutch adults is too low. However, the limited biochemical research available into folate status reveals less dramatic figures: the folate status may be suboptimal in 8 to 25 percent of adults and elderly. The status of children up to 19 years of age has only been examined in one study and seems to be good.

---

### **What is the best way to improve folate intake?**

The suboptimal folate intake is no reason to change the current policy

The committee believes that supplementation or fortification should yield a clinical benefit. As it remains unclear whether the suboptimal folate status amongst Dutch adults actually causes health problems, there is no reason to improve folate intake in the general population through food fortification or through supplementation.

---

## Improve periconceptual folic acid intake through education and preconception care

To reach the ever-changing target group, the committee recommends a structural increase in education on folic acid use from at least four weeks before conception until eight weeks after. The implementation of preconception care is also advised. These actions should be accompanied by an additional long-term investment in education and care for women with a non-Dutch background or those with a low level of education.

### In addition, consider fortifying only staple foods with folic acid

It will be a long time before education and preconception care increase the periconceptual use of folic acid supplements, particularly amongst women of non-Dutch origin or those with a low level of education. In addition, these measures will not reach women with unplanned pregnancies (9 to 15 percent of all pregnancies). For this reason, the government could consider fortifying staple foods, such as bread and bread substitutes, with folic acid so that women are ensured a basic level of folic acid intake around the time of conception. Fortification does not, however, provide the full requirement. That is why the use of folic acid supplements around the time of conception remains warranted.

Currently, fortifying specific food products with folic acid is up to the food manufacturers. This is organized through exemption. The committee is, however, of the opinion that the current policy of exemption, which permits addition of 100 micrograms folic acid per 100 kilocalories to food products, should be limited in such a way that children are no longer at risk of ingesting too much folic acid. In addition, there is no guarantee that all women of childbearing age will use these specific products.

Fortification of staple foods can increase the folic acid intake of nearly all women of childbearing age. For example, the folic acid intake of women can be increased by on average 100 micrograms folic acid per day through fortification of bread and bread substitutes with 150 micrograms folic acid per 100 grams flour after preparation. The committee feels that this level of fortification is acceptable, providing fortification of specific food products is discontinued to avoid children ingesting too much folic acid.

### Investigate European regulation of this matter more closely

The conditions called for by the committee when changing the current fortification policy, i.e. limiting or banning voluntary fortification, appear to be at odds with the agreement made within the European Union to avoid any obstruction of free trade. This agreement echoes the 2004 decree of the European Court which states that fortified products may only be refused if they form a specific danger to public health. From a public health point of view, the committee recommends a closer investigation of the regulations on this matter.

### If nothing changes yet, create greater control over fortification and clearer labeling

Alternatively, the government could increase its control over voluntary fortification of food products through discussions with manufacturers. It is also possible to make the labeling clearer on foods which have been voluntarily fortified with folic acid so that these can be recommended to women of childbearing age through education and preconception care.

### Avoid excessive folic acid intake through fortified foods at any rate

The committee emphasises that, when fortifying foods, it is essential to ensure that folic acid intake remains below the safe upper level of intake. Children are at greatest risk of exceeding the safe upper level when foods are fortified. There is very little research into the potential health risks of folic acid in children. It has also been suggested that in adults very high doses of folic acid may promote the development of cancer.

### Patients with benign colorectal tumours should be warned against dietary supplements with folic acid

The committee advises doctors to warn patients with benign colorectal tumours against using dietary supplements containing folic acid. It cannot be ruled out that a high folic acid intake may accelerate the transformation of a benign tumour into a malignant one.

### Monitor the potential health effects of the chosen approach

The committee recommends monitoring the effect of the chosen policy on the intake of folate and folic acid, as well as the risk of neural tube defects, the masking of vitamin B<sub>12</sub> deficiency, and the incidence of colon cancer, and stroke. Where possible, this monitoring should be carried out using existing registration systems. The committee finds further research essential to determine if, and how folate or folic acid relate to the risk of colon cancer.

### Evaluate the dietary reference values for folate

The committee suggests that the dietary reference values for folate should be evaluated, since biochemical data indicate that folate intake in the Dutch population may not be as bad as suggested by food consumption data.



---

# Inleiding

---

## 1.1 Aanleiding voor de advisering

Foliumzuur, ook wel vitamine B<sub>11</sub> genoemd, komt van nature in de voeding voor. Deze microvoedingsstof is belangrijk voor de groei en voor de gezondheid. Het lichaam heeft namelijk foliumzuur nodig voor de stofwisseling en de deling en groei van cellen. Gebrek aan foliumzuur veroorzaakt bloedarmoede. Extra foliumzuur rond de conceptie verlaagt het risico op een kind met een open ruggetje.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wil – binnen het kader van de Europese regelgeving – een nieuw beleid ontwikkelen waardoor een zo groot mogelijk deel van de bevolking voldoende foliumzuur en andere microvoedingsstoffen binnenkrijgt. Tegelijkertijd mogen echter zo min mogelijk mensen het risico lopen op een inname die hoger is dan een vastgestelde veilige bovengrens.

Met dat doel voor ogen heeft de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies gevraagd bij de heroverweging van het beleid voor de verrijking van voedingsmiddelen met microvoedingsstoffen zoals vitamines, mineralen en sporelementen (bijlage A). Dit advies is het eerste in een reeks van vier adviezen over microvoedingsstoffen. De andere adviezen gaan over vitamine D, jodium en vitamine A.

Het is opgesteld door de speciaal daartoe ingestelde Commissie Microvoedingsstoffen, waarin deskundigen zijn verzameld die met elkaar het hele terrein van de microvoedingsstoffen en verrijking van voedingsmiddelen bestrijken. De

---

samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B. De commissie zal zich ook buigen over de drie andere microvoedingsstoffen die op het programma staan.

---

## 1.2 Het oorspronkelijke beleid op het gebied van foliumzuur

Tot 1994 was de toevoeging van PMG\* – ‘synthetisch foliumzuur’ – aan voedingssupplementen in Nederland niet wettelijk geregeld. Het toevoegen van deze stof aan voedingsmiddelen was tot 1996 verboden.<sup>1</sup>

Begin jaren negentig van de vorige eeuw zag de Nederlandse overheid zich genoodzaakt haar beleid te herzien. De belangrijkste reden was de druk van de vrije handel. Andere Europese landen stonden het toevoegen van vitamines aan voedingsmiddelen al langer toe. Een andere reden om het beleid aan te passen, was dat de gebruikelijke voeding\*\* niet voor alle groepen in de bevolking toereikend bleek om in de behoefte aan een aantal microvoedingsstoffen te voorzien. Daar tegenover stond dat moest worden voorkomen dat men van bepaalde microvoedingsstoffen teveel binnenkreeg. Dit geldt met name voor microvoedingsstoffen met een ‘smalle marge’, waarbij de voedingsnorm of de aanbevolen hoeveelheid en de veilige bovengrens van inname relatief dicht bij elkaar liggen.

Deze ontwikkelingen hebben geleid tot de invoering van de Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten in 1994<sup>2</sup> en het Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen in 1996.<sup>3</sup> De Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten laat de doseringen van PMG vrij onder voorwaarde dat het niet in schadelijke hoeveelheden in het supplement voorkomt.<sup>2</sup> Het Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen blijft de verrijking van voedingsmiddelen met PMG verbieden, maar restauratie of substitutie wordt wel toegestaan.<sup>3,4</sup>

---

## 1.3 Ontwikkelingen die vragen om heroverweging van het beleid

Nu – anno 2007 – zijn er opnieuw ontwikkelingen die een heroverweging van het beleid op het gebied van foliumzuur noodzakelijk maken. Sinds 1996 mochten in Nederland voedingsmiddelen alleen verrijkt worden wanneer daar een voedingskundige noodzaak voor was. Sinds 2004 mag het ontbreken van zo’n noodzaak volgens het arrest van het Europese Hof van Justitie geen argument meer zijn om een ontheffingsverzoek af te wijzen.<sup>5</sup> Verzoeken om ontheffing van het verbod op

---

\* PMG pterolylmonoglutaminezuur, de gesynthetiseerde variant van foliumzuur die aan voedingsmiddelen en supplementen kan worden toegevoegd, in het Engels vaak aangeduid als *folic acid*.

\*\* Tenzij nader gespecificeerd, wordt met voeding de inname uit voedingsmiddelen en supplementen bedoeld.

---

toevoeging van microvoedingsstoffen mogen alleen worden geweigerd als aangetoond kan worden dat het op de markt brengen van het specifieke product een gevaar voor de volksgezondheid oplevert.

In dit kader heeft Nederland het absolute verbod op verrijking met PMG moeten loslaten. Sinds eind 2006 is er nu – tot de ingang van nieuwe Europese wetgeving – een vrijstelling voor het toevoegen aan voedingsmiddelen van maximaal 100 microgram PMG per 100 kcal. Voor het toevoegen van hogere gehalten PMG kan op individuele basis een ontheffingsverzoek worden ingediend.<sup>6</sup>

Tussen 2008 en 2012 zal het beleid voor supplementen en de vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen geharmoniseerd zijn binnen de Europese Unie. Rond die tijd zullen een supplementenrichtlijn van de Europese Unie uit 2002 en een verordening van de Europese Unie voor vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen uit 2006 ingevuld zijn<sup>7,10,11</sup>. In beide gevallen gaat het echter om zogeheten raamwetgeving waarin de principes zijn vastgelegd, maar niet de details. In de verordening en richtlijn is onder meer reeds vastgesteld dat foliumzuur alleen in de vorm van PMG aan supplementen en voedingsmiddelen mag worden toegevoegd.

Tijdens het opstellen van dit advies was nog niet bekend welke minimale en maximale doses PMG aan supplementen en voedingsmiddelen mogen worden toegevoegd. Ook de op het etiket aan te bevelen dagelijkse hoeveelheid stond nog niet vast. Er komt een verordening die dit regelt, en ook bij welke minimale dosis er op het etiket mag worden vermeld dat het voedingsmiddel foliumzuur bevat of dat het er rijk aan is<sup>\*\*</sup>. De verordening gaat over vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen<sup>11</sup>, waardoor het probleem van mogelijke tekorten niet per definitie is opgelost. De verordening geeft lidstaten van de Europese Unie echter wel de mogelijkheid om verplichte verrijking van voedingsmiddelen te handhaven of te introduceren, als dat nodig is voor de volksgezondheid.

Niet alleen veranderende Europese regelgeving, maar ook nieuwe wetenschappelijke inzichten vragen om een heroverweging van het Nederlandse beleid. Delen van de bevolking zouden een aanzienlijke gezondheidswinst kunnen boeken door inname van foliumzuur, waarbij de benodigde dosis (ver) uitgaat boven het niveau van de huidige voedingsnormen. Dergelijke hoge

---

\* De richtlijn voor voedingssupplementen is reeds opgenomen in het Warenwetbesluit Voedingssupplementen en de Warenwetregeling Voedingssupplementen.<sup>7-9</sup>

\*\* De nieuwe Europese claimsverordening geeft aan dat op het etiket mag worden vermeld dat een voedingsmiddel een bron is van een microvoedingsstof wanneer het 15 % van de aanbevolen hoeveelheid van de microvoedingsstof per 100 g of 100 ml of per portieverpakking bevat en dat het er rijk aan is bij een niveau van 30 %. Volgens de Nederlandse wetgeving naar aanleiding van deze verordening mag de claim dat een voedingsmiddel rijk is aan een microvoedingsstof wanneer het meer dan 20 % van de aanbevolen hoeveelheid per dagportie bevat nog worden gebruikt zolang de overgangperiode die is vastgesteld in de Europese verordening geldt.

---

doseringen zouden echter kunnen leiden tot ongewenste bijwerkingen. Zowel voor de groepen die profiteren van een hogere foliumzuurinname als voor andere groepen is een *risk-benefit* afweging, waarin eventuele positieve en negatieve gezondheidseffecten met elkaar worden vergeleken, essentieel.

---

#### 1.4 Meerdere maatregelen met hetzelfde doel

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wil een beleid ontwikkelen waardoor een zo groot mogelijk deel van de bevolking voldoende microvoedingsstoffen binnenkrijgt, binnen veilige marges. Hiervoor kan zij (een combinatie) kiezen uit vier beleidsmaatregelen<sup>12</sup>:

- restauratie: het toevoegen aan voedingsmiddelen van microvoedingsstoffen die verloren zijn gegaan tijdens het productieproces, de opslag en/of de verhandeling. Toevoeging geschiedt dan tot het niveau dat oorspronkelijk aanwezig was in het eetbare deel van het voedingsmiddel of van de grondstoffen daarvoor,
- substitutie: het vervangen van een voedingsmiddel door een ander voedingsmiddel dat qua uiterlijk, consistentie, smaak, kleur en geur zoveel mogelijk overeenkomt of hetzelfde gebruikersdoel dient,
- verrijking: het toevoegen aan voedingsmiddelen van een of meerdere microvoedingsstoffen tot een gehalte hoger dan van nature voorkomt in het voedingsmiddel of de grondstoffen daarvoor, ter preventie of correctie van een aangetoond tekort aan een of meer microvoedingsstoffen bij (groepen van) de bevolking. Verrijking kan in theorie vrijwillig of verplicht zijn. Bij vrijwillige verrijking ligt de keuze om een product al dan niet te verrijken bij de producent en worden dus specifieke producten verrijkt. De overheid kan in de praktijk via overleg met de producent vrijwillige verrijking stimuleren. Bij verplichte verrijking worden basisvoedingsmiddelen verrijkt. Verplichte verrijking is in Nederland juridisch niet haalbaar. De overheid kan verplichte verrijking wel regelen via een convenant met producenten. Hierbij wordt in de warenwet vastgelegd hoeveel van een bewuste microvoedingsstof aan welke producten mag worden toegevoegd.<sup>13</sup>
- suppletie: het gebruiken van een supplement met microvoedingsstoffen als aanvulling op de voeding.

---

## 1.5 Vraagstelling

In de adviesaanvraag die het ministerie aan de Gezondheidsraad richtte (zie bijlage A) werd aanvankelijk gevraagd om een inventarisatie te maken van (1) essentiële microvoedingsstoffen waarin de gebruikelijke voeding onvoldoende voorziet, (2) het gewenste niveau van voorziening van die voedingsstoffen, en (3) de beste manier waarop dit gewenste niveau van voorziening kan worden bereikt: restauratie, substitutie, verrijking of suppletie, met een afweging van bijbehorende eventuele positieve en negatieve gezondheidseffecten.

Overleg tussen de Gezondheidsraad en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft geleid tot een afbakening van de adviesaanvraag tot de microvoedingsstoffen waarvan de voorziening door de gebruikelijke voeding mogelijk onvoldoende is voor de hele bevolking in de situatie dat er geen microvoedingsstoffen zijn toegevoegd aan de gebruikelijke voeding. Dit is het geval voor de vitamines A en D, jodium en foliumzuur. Voor de vitamines A en D wordt reeds een actief substitutiebeleid gevoerd. Voor jodium is beperkte verrijking toegestaan.<sup>12,14</sup>

Voor foliumzuur zijn sinds begin jaren negentig aanwijzingen dat de voedingsstatus van meer dan de helft van de volwassenen mogelijk onvoldoende is.<sup>15</sup> Het beleid voor foliumzuur heeft zich de afgelopen jaren niet specifiek gericht op het verbeteren van de foliumzuurstatus van de algemene bevolking. Wel wordt de inname van groente en fruit en het gebruik van extra PMG rondom de conceptie gestimuleerd. Voor de microvoedingsstoffen die buiten de afbakening vallen zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat de bevolking in het algemeen hiervan te weinig binnenkrijgt.<sup>16,17</sup> Anders ligt dit voor specifieke bevolkingsgroepen. De commissie zal daarom in het laatste advies in de reeks van vier ook aangeven aan welke andere microvoedingsstoffen prioriteit moet worden gegeven.

Voor dit eerste advies zijn de vragen van de minister als volgt geoperationaliseerd voor foliumzuur:

- 1 Zijn er nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van foliumzuur die vragen om een heroverweging van het Nederlandse beleid?
  - 2 Wat is de inname en voedingsstatus van de Nederlandse bevolking of bevolkingsgroepen voor foliumzuur?
  - 3 Als de voorziening ontoereikend blijkt, hoeveel foliumzuur kunnen de verschillende bevolkingsgroepen dan veilig extra innemen (bovenop de gebruikelijke voeding waaraan geen PMG is toegevoegd) om een adequate inname te (blijven) waarborgen?
  - 4 Wat is de beste manier om dit te bereiken?
-

---

## 1.6 Werkwijze

Voor dit advies is de relevante achtergrondinformatie systematisch beoordeeld en ingedeeld naar mate van bewijskracht (zie bijlage C). De commissie heeft zich overigens niet beperkt tot de stand van wetenschap, maar heeft zich ook rekenschap gegeven van eerdere ervaringen in en buiten Nederland met verrijking en suppletie en van Europese ontwikkelingen. Voor het beantwoorden van de vragen is de foliumzuurvoorziening beschreven, zijn effecten van verschillende beleidsmaatregelen besproken en is onder meer een *risk-benefit* afweging gebruikt bij het formuleren van de aanbevelingen.

---

## 1.7 Opzet van het advies

Hoofdstuk 2 bespreekt de fysiologische rol van foliumzuur in het lichaam en de gevolgen van een te lage of te hoge inname. In hoofdstuk 3 staan de huidige voedingsnormen voor foliumzuur beschreven. In hoofdstuk 4 analyseert de commissie of er nieuwe wetenschappelijke inzichten over foliumzuur zijn die van invloed kunnen zijn op de aanbevelingen. In dit hoofdstuk wordt dus de eerste adviesvraag beantwoord. Hoofdstuk 5 beschrijft de huidige foliumzuurvoorziening. Daar wordt de tweede adviesvraag behandeld. Hoofdstuk 6 schetst buitenlandse beleidsmaatregelen en hun effecten. In hoofdstuk 7 worden de huidige Nederlandse beleidsmaatregelen besproken. Op grond daarvan kunnen dan de derde en vierde adviesvraag beantwoord worden. In hoofdstuk 8 presenteert de commissie haar conclusies en aanbevelingen.

---

## De rol van foliumzuur in het lichaam

---

Dit hoofdstuk beschrijft de verschillende soorten foliumzuur in de voeding en de veronderstelde verschillen in biobeschikbaarheid tussen deze soorten. Verder gaat het in op de rol van foliumzuur in het lichaam en de effecten van een te lage of juist te hoge foliumzuurinname.

---

### 2.1 Soorten foliumzuur

Foliumzuur is de naam van een groep van stoffen met een chemische structuur die gerelateerd is aan pteroylmonoglutaminezuur (PMG). PMG is een stabiele, chemisch gesynthetiseerde verbinding, die wordt gebruikt in vitaminepreparaten en bij toevoeging aan voedingsmiddelen. In dit advies worden de verschillende soorten foliumzuur als volgt aangeduid:

- Foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen, in het Engels vaak aangeduid als *dietary folate*,
- PMG, de gesynthetiseerde variant van foliumzuur die aan voedingsmiddelen en supplementen kan worden toegevoegd, in het Engels vaak aangeduid als *folic acid*,
- Foliumzuur in de voeding, verzamelnaam voor foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen en PMG.<sup>18</sup>

Sinds kort is er naast PMG nog een andere gesynthetiseerde vorm van foliumzuur op de markt, L-5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF). De stof wordt inmid-

---

dels aan een beperkt aantal supplementen toegevoegd. Onderzoek wijst uit dat deze stof minstens even goed werkt als PMG om de foliumzuurstatus te verbeteren.<sup>19,20</sup> Omdat eventueel andere positieve of negatieve effecten van 5-MTHF nog zeer beperkt zijn onderzocht, komt de stof in dit advies alleen kort aan de orde bij paragrafen 2.2 (over biobeschikbaarheid) en 3.3 (over de aanvaardbare bovengrens).

---

## 2.2 Biobeschikbaarheid

In voedingsmiddelen komt foliumzuur van nature vooral in gereduceerde vorm voor, meestal gebonden aan een keten van glutaminezuureenheden. In de dunne darm worden de glutaminezuureenheden grotendeels afgesplitst, waarna foliumzuur in ongeconjugeerde vorm via actief transport – en in mindere mate passieve diffusie – wordt geabsorbeerd. In de darmwandcellen wordt het foliumzuur omgezet in 5-methyltetrahydrofoliumzuur.

Deze omzetting lijkt echter niet bij iedereen en onder alle omstandigheden volledig te zijn. Daarom houden de meeste voedselautoriteiten als conservatieve schatting aan dat de opname (biobeschikbaarheid) van foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen ongeveer 50 % lager is dan de biobeschikbaarheid van PMG.<sup>21,22</sup> PMG kan namelijk direct door het lichaam worden opgenomen. Wel wordt verondersteld dat de biobeschikbaarheid van PMG uit verrijkte voedingsmiddelen 15 % lager is dan die uit supplementen.

Met dit veronderstelde verschil in biobeschikbaarheid wordt rekening gehouden door de hoeveelheid foliumzuur uit te drukken in voedingsfoliumzuur equivalenten. De omrekening is als volgt:

- 1 microgram foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt = 1 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten\*,
- 1 microgram PMG uit verrijkte voeding = 1,7 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten,
- 1 microgram PMG uit supplementen = 2 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten.<sup>21,22</sup>

Er wordt aangenomen dat de biobeschikbaarheid van 5-MTHF vergelijkbaar is met die van foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt.

In dit advies is de hoeveelheid foliumzuur uitgedrukt in voedingsfoliumzuur equivalenten. Een uitzondering hierop vormen de aanvaardbare bovengrens van

---

\* Gebaseerd op *dietary folate equivalents* van het Amerikaanse Institute of Medicine.<sup>22</sup>

inname en het suppletieadvies voor vrouwen rondom de conceptie. Deze gaan beide alleen over PMG en zijn daarom, net als in andere adviezen,<sup>21-24</sup> uitgedrukt in micro- of milligrammen PMG\*.

Sinds de biobeschikbaarheid is vastgesteld is nog meer inzicht ontstaan in verschillen tussen PMG en foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt als het gaat om de opname in het lichaam. Er zijn suggesties dat het metabolisme van PMG niet voornamelijk in de darmwand, maar in de lever plaatsvindt. De lever heeft echter slechts een beperkte capaciteit om PMG om te zetten in 5-methyltetrahydrofolaat. Dat verklaart dan weer waarom er bij een innameniveau vanaf 260 microgram PMG per dag ongemetaboliseerd PMG in het bloed verschijnt. Deze nieuwe inzichten kunnen mogelijk in de toekomst leiden tot een herziening van de veronderstelde biobeschikbaarheid.<sup>25</sup>

---

### 2.3 Gevolgen van te weinig en te veel

Foliumzuur fungeert als co-enzym bij de overdracht van C1-fragmenten, wat essentieel is voor de synthese van DNA en RNA, het metabolisme van aminozuren en methyleringsreacties. Door deze essentiële rol is met name in situaties waarbij een snelle celdeling optreedt relatief veel foliumzuur nodig. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de ontwikkeling van een foetus en gedurende de groei, maar ook in sneldelende weefsels als de bloedvormende organen en het epitheelweefsel van het darmslijmvlies. Gevolgen van te weinig foliumzuur zijn dan ook het eerst zichtbaar in weefsels met een snelle celdeling. Een te lage foliumzuuriname veroorzaakt in eerste instantie een onvoldoende foliumzuurstatus en kan uitmonden in een tekort.

Vrouwen met een onvoldoende foliumzuurstatus rondom de conceptie hebben een grotere kans op een kind met een neurale buisdefect.<sup>22,26</sup>

Een tekort aan foliumzuur leidt tot bloedarmoede. De afname in het foliumzuurgehalte van het bloed leidt tot morfologische (megaloblastaire) veranderingen in het beenmerg. De afname van het foliumzuurgehalte in rode bloedcellen leidt vervolgens ertoe dat de rode bloedcellen groter worden en er megaloblastaire bloedarmoede ontstaat. Verder treden er veranderingen op in de kern van witte bloedcellen, waarbij meerlobbige cellen ontstaan (neutrofiële hypersegmentatie). Omdat normale rode bloedcellen ongeveer vier maanden in de bloedcirculatie blijven, kan het maanden duren voordat mensen met een

---

\* Omdat deze normen gebaseerd zijn op PMG uit supplementen, moet voor het omrekenen naar voedingsfoliumzuur equivalenten een factor 2 worden gehanteerd: 1 milligram PMG uit een supplement komt overeen met 2 milligram voedingsfoliumzuur equivalenten.

---

foliumzuurtekort megaloblastaire bloedarmoede ontwikkelen. De bloedarmoede leidt tot vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.<sup>22,26</sup>

Het meest genoemde ongewenste effect van teveel PMG is dat het een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> kan maskeren, waardoor deze onbehandeld blijft en neurologische schade kan ontstaan. Deze effecten zijn alleen waargenomen in patiënten met ernstig vitamine B<sub>12</sub> gebrek als gevolg van een auto-immuunziekte (pernicieuze bloedarmoede), waardoor er nagenoeg geen vitamine B<sub>12</sub> wordt geabsorbeerd.<sup>23</sup> In deze patiënten is de vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie meestal veel ernstiger dan die voorkomt bij andere ouderen, veganisten en macrobioten.<sup>21</sup> Of PMG een ongewenst effect heeft in kinderen is niet onderzocht. Bekend is alleen dat het gebruik van hoge doses PMG tot 5 mg per dag door zwangere vrouwen niet schadelijk is voor het ongeboren kind. Er is geen risico bekend van overdosering met foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt.<sup>22,23</sup> Dit geldt zowel voor kinderen als voor volwassenen.

Dan nog een opmerking: naast foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub>, spelen ook vitamines B<sub>2</sub> en B<sub>6</sub> een rol in het homocysteïnemetabolisme. Of een relatief kleine verhoging van de PMG-inname met 100 microgram PMG per dag gepaard gaat met een grotere behoefte aan andere B-vitamines is onbekend, maar lijkt de commissie niet waarschijnlijk.

---

## Huidige voedingsnormen

---

Dit hoofdstuk beschrijft op welke biochemische factoren (bijvoorbeeld bloedwaarden) en gezondheidseffecten de voedingsnormen voor foliumzuur en de aanvaardbare bovengrens voor PMG gebaseerd zijn.

---

### 3.1 Voedingsnormen en hun toepassingen

De term ‘voedingsnormen’ is een verzamelnaam voor verschillende referentiewaarden voor energie en voedingsstoffen. De voedingsnormen zijn bedoeld voor gezonde personen en vooral gericht op de preventie van ziekten. Ze worden gebruikt voor:

- het programmeren van de voedselvoorziening van gezonde groepen,
- het opstellen van de voedingsrichtlijnen voor gezonde personen,
- het beoordelen van de innamegegevens van gezonde groepen,
- het evalueren van de inname van personen bij wie, aan de hand van biochemische parameters, een slechte voedingsstatus is aangetoond,
- het opstellen van de zogeheten Richtlijnen Goede Voeding.

De voedingsnormen zijn in het verleden steeds opgesteld door de Commissie Voedingsnormen van de Voedingsraad/Gezondheidsraad. De aanbevolen hoeveelheid van een voedingsstof werd afgeleid uit cijfers over de gemiddelde behoefte aan die stof. Wanneer degelijke cijfers ontbraken, beperkte de commissie zich tot het noemen van een adequate inname. De aanbevolen en adequate

---

inname hebben dezelfde praktische betekenis: beide geven aan welk niveau van inname om gezondheidskundige redenen wenselijk is. Tabel 3.1 beschrijft welk type voedingsnorm voor welke toepassing geschikt is.<sup>21</sup>

Tabel 3.1 Overzicht van toepassingen en bijpassende types voedingsnorm.<sup>21</sup>

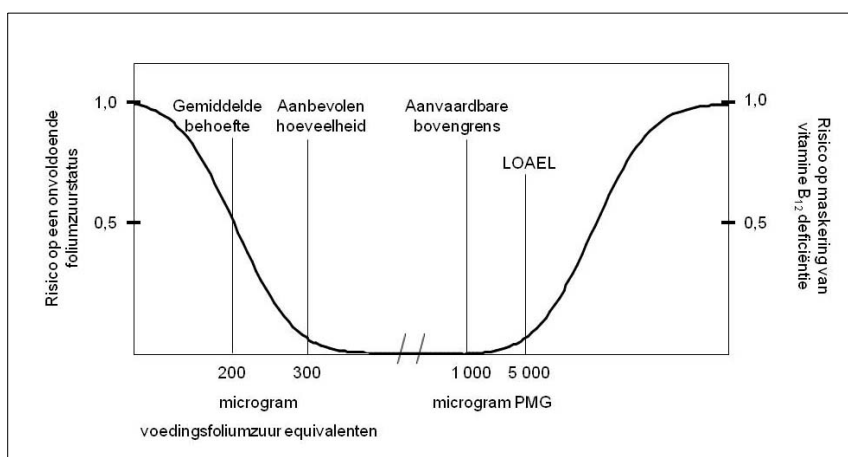
Toepassing	Type voedingsnorm		
	Gemiddelde behoefte en variatie van de behoefte	Aanbevolen hoeveelheid of adequate inname	Aanvaardbare bovengrens van inname
Programmeren van voeding voor gezonde groepen		+	+
Opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde personen		+ <sup>a</sup>	+
Beoordelen van innamegegevens van gezonde groepen	+		+
Evalueren van de inname van mensen bij wie een slechte voedingsstatus is aangetoond	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+
Opstellen van Richtlijnen Goede Voeding		+	+

<sup>a</sup> Hierbij is het mogelijk rekening te houden met voedingsfactoren, persoonskarakteristieken en leefstijlfactoren die de behoefte beïnvloeden.

### 3.2 Voedingsnormen voor foliumzuur

De Gezondheidsraad heeft voor de op dit moment geldende voedingsnormen voor foliumzuur onderscheid gemaakt tussen kinderen in verschillende leeftijdsgroepen, volwassenen, vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en vrouwen met een zwangerschapswens (figuur 3.1 en tabel 3.2). Op basis van statusparameters zijn de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid foliumzuur voor volwassenen bepaald. Voor alle andere bevolkingsgroepen waren de gegevens niet toereikend en heeft de Gezondheidsraad daarom een adequate inname vastgesteld.

De gemiddelde behoefte is voldoende om het foliumzuurgehalte van serum en rode bloedcellen voor een aanzienlijk deel van de bevolking binnen het normale (fysiologische) gebied te handhaven. Tevens lijkt deze hoeveelheid voldoende om een te hoog homocysteïnegehalte van plasma ( $\geq 15$  micromol/l plasma) te voorkomen en om verliezen via excretie van afbraakproducten van foliumzuur te compenseren.



Figuur 3.1 De voedingsnormen voor foliumzuur van volwassen mannen en vrouwen. LOAEL, *lowest observed adverse effect level*, het laagste niveau van inname waarbij effecten van overdosering zijn waargenomen. De aanvaardbare bovengrens geldt alleen voor PMG. Eén microgram PMG uit supplementen komt overeen met 2 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten en uit verrijkte voedingsmiddelen met 1,7 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten. De figuur is gebaseerd op figuur 1.3 uit het Gezondheidsraadadvies *Voedingsnormen: Calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine*.<sup>18</sup>

Bij de berekening van de aanbevolen hoeveelheid heeft de Commissie Voedingsnormen een relatief hoge variatiecoëfficiënt van 25 procent gebruikt, omdat ook genetische factoren bijdragen aan de variatie in de behoefte aan foliumzuur. De commissie was van mening dat de behoefte aan foliumzuur afhankelijk is van het MTHFR 677 C/T polymorfisme\*. Personen met het 677-T/T genotype hebben bij een vergelijkbare lage inname van foliumzuur een hoger homocysteïnegehalte van plasma en een lager foliumzuurgehalte van serum en rode bloedcellen dan personen met het 677-C/C of C/T genotype. Hierdoor bestaan er in de bevolking in werkelijkheid twee verschillende behoefteverdelingen. Bij het vaststellen van de gemiddelde behoefte en adequate inname is om praktische redenen niet voor twee verschillende normen oftewel behoefteverdelingen gekozen, maar voor één norm met een grotere variatiecoëfficiënt.

Een laag foliumzuurgehalte van het bloed kan leiden tot bloedarmoede en morfologische veranderingen in het beenmerg en witte bloedcellen. Verder hangt een onvoldoende foliumzuurstatus in vrouwen in de vruchtbare leeftijd samen met een hoger risico op een kind met een neurale buisdefect. De extra folium-

\* 5,10-methyleentetrahydrofoliumzuurreductase (MTHFR) 677-C/T polymorfisme.

zuurbehoefte tijdens de gehele zwangerschap en tijdens de periode dat een vrouw borstvoeding geeft, is geschat op 100 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten per dag. Los van deze verhoogde behoefte gedurende de gehele zwangerschap, krijgen vrouwen die zwanger willen worden het advies om vanaf minimaal vier weken voor de conceptie tot acht weken na de conceptie een supplement met 400 microgram PMG per dag extra in te nemen. Volgens het Gezondheidsraad/Voedingsraadadvies *Vervolgadvies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbuisdefecten* kan deze extra hoeveelheid PMG het risico op een kind met een neurale buisdefect verkleinen met minstens 50 procent.<sup>26</sup> De schattingen van dit beschermende effect lopen uiteen van 36 tot 72 procent.<sup>27-29</sup> Het onderliggende mechanisme is nog onduidelijk. Een hypothese is dat PMG neurale buisdefecten voorkomt door het stimuleren van de methyleeringsreactie.<sup>30</sup> Wel is duidelijk dat het sluiten van de neurale buis in de eerste maand na de bevruchting plaatsvindt. Om het foliumzuurgehalte ten tijde van de sluiting van de neurale buisdefect op peil te hebben, moet minstens 4 weken voor de conceptie met het gebruik van extra PMG worden begonnen.

Ten tijde van het vaststellen van de voedingsnormen voor foliumzuur in 2003 waren de aanwijzingen dat verlaging van het homocysteïnegehalte van plasma zou beschermen tegen hart- en vaatziekten niet voldoende consistent om een definitief oordeel te kunnen geven.<sup>21</sup>

---

### 3.3 De aanvaardbare bovengrens

De aanvaardbare bovengrens van inname van PMG is door verschillende wetenschappelijke commissies vastgesteld op 1 milligram per volwassen persoon per dag. Voor jongere leeftijdsgroepen is de aanvaardbare bovengrens aangepast op basis van lichaamsgewicht (tabel 3.2). Omdat kinderen meer eten per kilogram lichaamsgewicht dan volwassenen, is het risico op overschrijding van de aanvaardbare bovengrens voor kinderen groter dan voor volwassenen.<sup>22-24</sup> Er is geen risico bekend van overdosering met foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt.

Er zijn geen systematische toxicologische onderzoeken naar PMG beschikbaar. Daarom is de aanvaardbare bovengrens gebaseerd op effecten van hoge doses PMG in patiënten met pernicieuze bloedarmoede\*. Bij deze patiënten maskeerde een hoge dosis PMG de hematologische symptomen van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Doordat deze deficiëntie niet onderkend en dus onbehandeld bleef, konden neurologische klachten ontstaan.

---

\* Bloedarmoede als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> tekort.

---

Tabel 3.2 De voedingsnormen<sup>a,b</sup> voor foliumzuur in microgram voedingsfoliumzuurequivalenten per dag tenzij anders vermeld en de aanvaardbare bovengrenzen<sup>c,d</sup> van foliumzuurinname in microgram PMG.<sup>21</sup>

	Gemiddelde behoefte	Aanbevolen hoeveelheid	Adequate inname	Aanvaardbare bovengrens voor PMG
	<i>microgram voedingsfoliumzuur equivalenten</i>			<i>microgram PMG</i>
0 t/m 5 maanden			50	85 <sup>e</sup>
6 t/m 11 maanden			60	130 <sup>e</sup>
1 t/m 3 jaar			85	200
4 t/m 8 jaar			150	350
9 t/m 13 jaar			225	600
14 t/m 18 jaar			300	900
Vanaf 19 jaar	200	300 <sup>f</sup>		100 0
Vrouwen rondom de conceptie			+ 400 microgram PMG <sup>e,f</sup>	
Zwangere vrouwen			400 <sup>f</sup>	100 0
Vrouwen die borstvoeding geven			400	100 0

- a De gemiddelde behoefte, aanbevolen hoeveelheid en adequate inname hebben betrekking op de combinatie van foliumzuur zoals dat van nature in de voedingsmiddelen voorkomt en PMG.<sup>21</sup>
- b De aanvaardbare bovengrenzen voor foliumzuur hebben uitsluitend betrekking op PMG.<sup>21</sup>
- c 1 milligram PMG uit een supplement komt overeen met 2 milligram voedingsfoliumzuur equivalenten en 1 milligram PMG uit verrijkte voeding met 1,7 milligram voedingsfoliumzuur equivalenten.<sup>21</sup>
- d De verschillen in aanvaardbare bovengrenzen voor kinderen tussen de Nederlandse, de Europese en de Amerikaanse normen zijn volledig te herleiden op verschillen in de gebruikte extrapolatiemethode.<sup>21-23</sup> Europa: 4-6 jaar 300 microgram PMG per dag, 7-10 jaar 400 microgram PMG per dag, 11-14 jaar 600 microgram PMG per dag, 15-17 jaar 800 microgram PMG per dag.<sup>23</sup> Verenigde Staten: 1-3 jaar 300 microgram PMG per dag, 4-8 jaar 400 microgram PMG per dag, 9-13 jaar 600 microgram PMG per dag, 14-18 jaar 800 microgram PMG per dag, zwangere meisjes 14-18 jaar 800 microgram PMG per dag.<sup>32</sup> De bovengrenzen die door de Britse Expert Group on Vitamins and Minerals zijn vergelijkbaar met de bovengrenzen opgesteld door de European Food Safety Authority.<sup>23,32</sup>
- e In de Nederlandse voedingsnormen<sup>21</sup> is deze waarde afgeleid. Het Institute of Medicine<sup>22</sup> en het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de EU<sup>23</sup> concluderen dat aanvaardbare bovengrenzen niet te definiëren zijn voor kinderen jonger dan 1 jaar.
- f Voor de periode van minimaal 4 weken voor tot 8 weken na conceptie wordt vrouwen met een zwangerschapswens geadviseerd naast de gebruikelijke voeding een PMG-supplement met 400 microgram PMG te gebruiken om het risico op een kind met een neurale buisdefect te verlagen.<sup>26</sup>

Verder is gesuggereerd dat PMG mogelijk ook zelf de neurologische klachten kan uitlokken of verergeren. Het is onzeker of dat ook werkelijk zo is, gezien de variatie in ernst en optreden van deze symptomen bij patiënten met pernicieuze bloedarmoede. Wel zijn er aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek (ondermeer met apen) dat neurologische symptomen als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie kunnen verergeren door PMG. Dit effect kan verklaard worden door een biochemische interactie tussen PMG en vitamine B<sub>12</sub>. Het bewijs wordt echter niet als definitief beschouwd. De aanvaardbare bovengrens voor PMG is afgeleid van de laagste dosis PMG waarbij de neurologische klachten bij volwassenen optreden: 5 milligram per persoon per dag (*Lowest Observed Adverse Effect Level*).<sup>21-24</sup> Het Amerikaanse Institute of Medicine beschrijft dat er meer dan honderd goed gedocumenteerde gevallen van neurologische klachten in verband staan met het gebruik van minimaal 5 milligram PMG per dag, terwijl slechts tien goed gedocumenteerde gevallen in verband staan met het gebruik van tussen 0,33 en 2,5 milligram PMG per dag.<sup>22</sup> De European Food Safety Authority concludeert dat het optreden van maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie bij doses PMG van minder dan 1 mg per dag zeer zeldzaam is.<sup>23</sup> Zowel het Institute of Medicine als de European Food Safety Authority hebben bij het bepalen van de aanvaardbare bovengrens een onzekerheidsfactor van 5 gehanteerd, wat resulteert in een aanvaardbare bovengrens van inname van 1 milligram PMG per dag.<sup>22,23</sup> Deze aanvaardbare bovengrens wordt ook in Nederland gehanteerd.<sup>21,24</sup>

Het Gezondheidsraadadvies *Risico's van foliumzuurverrijking* besteedt relatief veel aandacht aan cognitieve functiestoornissen die bij ouderen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status kunnen voorkomen, mogelijk als gevolg van foliumzuursuppletie.<sup>24</sup> Dit is deels gedaan op basis van toentertijd 'nieuwe' inzichten over het frequent optreden van een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status bij ouderen.<sup>31</sup> Het Institute of Medicine rekent individuen met een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie tot de algemene bevolking, omdat een groot deel van hen schijnbaar gezond is. Zowel het Institute of Medicine als het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de EU zien deze groep mensen wel als risicogroep voor een te hoge inname van PMG. Het Gezondheidsraadadvies *Risico's van foliumzuurverrijking* heeft in dit opzicht dus uit voorzorg gehandeld. Het stelt dat zolang er geen onderzoeksresultaten zijn die uitsluiten dat individuen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status een negatief effect van PMG op cognitieve functies ondervinden, deze groep niet mag worden blootgesteld aan extra PMG.<sup>24</sup>

---

\* Zes van de tien patiënten met pernicieuze bloedarmoede die neurologische schade ondervonden, ontvingen een dosis tussen de 0,35 en 1 milligram PMG per dag gedurende 3 tot 24 maanden. Twee patiënten ontvingen een dosis van 1,25 milligram PMG per dag gedurende 3,5 tot 26 maanden, en twee andere een dosis van 1,5 tot 2,55 milligram PMG per dag gedurende 10 tot 39 maanden.

---

De Britse Expert Group on Vitamins and Minerals is van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een aanvaardbare bovengrens te bepalen. Wel heeft zij als *guidance level* een inname van 1 milligram PMG per persoon per dag vastgesteld voor volwassenen op basis van het hierboven beschreven maskerende effect van foliumzuur.<sup>32</sup>

Het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de EU heeft de aanvaardbare bovengrens van 5-MTHF, de andere synthetische vorm van foliumzuur, op hetzelfde niveau gesteld als dat van PMG.<sup>33</sup>



---

## Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

---

In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie welke nieuwe wetenschappelijke inzichten zij eventueel mee moet wegen in de uiteindelijke aanbevelingen. De invloed van foliumzuur wordt achtereenvolgens besproken voor: hart- en vaatziekten; kanker van de dikke darm; verslechterende cognitieve functies; andere aandoeningen.

---

### 4.1 Verband met hart- en vaatziekten

De voedingsnormen voor foliumzuur stammen uit 2003.<sup>21</sup> Sindsdien zijn er nieuwe wetenschappelijke inzichten beschikbaar gekomen.

Een factor die wegens gebrek aan bewijsmateriaal in 2003 buiten beschouwing bleef bij het vaststellen van de norm is het effect van foliumzuur op het risico op hart- en vaatziekten. Zoals ook in het Gezondheidsraadadvies *Richtlijnen Goede Voeding 2006* staat beschreven, is uit interventie-onderzoek bij patiënten met hart- en vaatziekten sindsdien niet gebleken dat inname van 0,5 tot 15 milligram PMG per dag de kans om te sterven door hart- en vaatziekten verkleint\*.<sup>16,34-37</sup> Dit blijkt ook niet wanneer de resultaten van individuele onderzoe-

---

\* De resultaten van het interventie-onderzoek van het Wageningen Center for Food Sciences zijn nog niet beschikbaar. De resultaten zouden in 2005 beschikbaar moeten zijn maar het onderzoek is verlengd tot en met 2008 omdat de incidentie van hart- vaatziekten binnen de onderzoekspopulatie nog te gering is om een conclusie over het effect van foliumzuur te kunnen trekken.

---

ken in een meta-analyse worden onderzocht.<sup>38</sup> Een meta-analyse heeft meer onderscheidingsvermogen dan individuele onderzoeken, maar de totale hoeveelheid gegevens is dus onvoldoende om een relevant effect aan te tonen.

Een toekomstige analyse van de resultaten van verschillende, nog lopende, grote interventie-onderzoeken zou daarentegen wel voldoende onderscheidingsvermogen moeten hebben om tot een definitievere uitspraak te komen. De uitkomsten van deze toekomstige analyse zullen in 2008 beschikbaar komen.<sup>39</sup> Omdat deze grote interventie-onderzoeken worden uitgevoerd met patiënten met hart- en vaatziekten, blijft onzeker of suppletie met foliumzuur effectief is voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten.<sup>38,39</sup>

Hiervoor zijn wel aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek en uit onderzoek naar de effecten van genetische polymorfismen zoals het MTHFR 677 C/T polymorfisme.<sup>40</sup> In Canada en de Verenigde Staten werd in 1998 de verrijking van graanproducten met PMG verplicht. Sindsdien is daar het risico op sterfte aan een beroerte versneld afgenomen. In Engeland en Wales, waar in dezelfde periode verrijking niet verplicht was, is dit risico niet significant veranderd tussen 1990 en 2002.<sup>41</sup>

Ook een meta-analyse van zeven interventie-onderzoeken onder gezonde personen (zes onderzoeken) en patiënten (één onderzoek) vindt een beschermend effect van extra PMG op het risico op een beroerte (RR=0,82, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,68-1,00). In secundaire analyses was het beschermende effect het grootst in onderzoeken met een behandelingsduur van meer dan drie jaar en een daling in het homocysteïnegehalte van minstens 20 procent. Verder was het effect groter in onderzoeken die zijn uitgevoerd in landen waar verrijking van graanproducten met PMG niet verplicht is. Geen van de onderzoeken die in de meta-analyse is opgenomen, was echter speciaal opgezet om uitsluitend het effect van PMG-suppletie op het risico op een beroerte te bestuderen. Verder kon met de meta-analyse niet worden bepaald wat het effect van verschillende doses PMG is. Ook bleef onduidelijk of het effect van suppletie met enkel PMG verschilt van dat van suppletie met PMG in combinatie met andere B-vitamines.<sup>42</sup>

Een andere meta-analyse van 14 interventie-onderzoeken vindt dat het gebruik van 5 tot 10 milligram PMG per dag de reactiviteit van de bloedvatwand\* kan verbeteren. Doseringen van 0,4 tot 0,8 milligram PMG per dag lijken niet effectief te zijn.<sup>43</sup> Onderzoeken onder patiënten met hart- en vaatziekten en patiënten die een veneuze thrombose hebben gehad laten geen beschermend effect zien van 2,5 tot 5 milligram PMG per dag gedurende 2,5 tot 5 jaar op het risico op een (nieuwe) veneuze thrombose.<sup>44,45</sup>

---

\* *flow-mediated vasodilatatie.*

---

Concluderend: er zijn aanwijzingen uit epidemiologisch en genetisch onderzoek dat een hoge foliumzuurinname samenhangt met een lager risico op hart- en vaatziekten. Vooralsnog heeft interventie-onderzoek onder patiënten met hart- en vaatziekten deze aanwijzingen niet kunnen bevestigen voor het risico op een hartinfarct. Wel zijn er aanwijzingen dat PMG-suppletie mogelijk het risico op een eerste beroerte vermindert.

---

## 4.2 Verband met kanker

De Britse Scientific Advisory Committee on Nutrition heeft in 2006 de aanwijzingen voor een relatie tussen foliumzuur en kanker onderzocht. Sommige onderzoeken met dieren suggereren een tweeledig effect van foliumzuur op de ontwikkeling van kanker. In gezond weefsel kan een inname die 4 keer zo hoog is als de inname van PMG uit standaard diervoeder mogelijk de ontwikkeling van kanker onderdrukken ten opzichte van een te lage inname. Bij bestaande neoplasma zou daarentegen een vergelijkbare inname mogelijk de ontwikkeling van kanker kunnen versnellen ten opzichte van een te lage inname.

Blootstelling aan niveaus die 2 of 3 keer zo hoog zijn als de inname van PMG uit standaard diervoeder, zijn niet onderzocht. Zeer grote hoeveelheden PMG (20 keer de hoeveelheid PMG uit standaard diervoeder) kunnen mogelijk in gezonde dieren het ontstaan van kanker veroorzaken.<sup>46,47</sup> Of deze effecten ook bij mensen optreden, is onbekend. Wel is er een aantal epidemiologische onderzoeken die aanwijzingen leveren voor een dergelijk tweeledig effect.

De in relatie tot foliumzuur meest onderzochte vormen van kanker zijn borstkanker en kanker van de dikke darm. Volgens het overzichtsrapport van de Britse Scientific Committee on Nutrition heeft geen enkel onderzoek een relatie gevonden tussen foliumzuurinname en het risico op borstkanker. Het merendeel van deze onderzoeken is overigens uitgevoerd in de Verenigde Staten.

Wel toont één onderzoek aan dat bij vrouwen bij wie in de familie borstkanker voorkomt een lage foliumzuurinname samenhangt met een hoger risico.<sup>48</sup> Twee systematische overzichtsartikelen komen tot dezelfde conclusie als het overzichtsrapport van de Britse Scientific Committee on Nutrition<sup>49,50</sup> – al vindt een van deze artikelen aanwijzingen dat een voldoende foliumzuurinname mogelijk het hogere risico op borstkanker onder vrouwen die matig of veel alcohol gebruiken kan verlagen.<sup>50</sup>

Meer recent hebben zowel een Frans als een Zweeds cohortonderzoek eveneens een hoger risico op borstkanker gevonden onder vrouwen met een lage foliumzuurinname uit de voeding. Ten opzichte van een lage inname werkte een

inname van 300 tot 500 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten beschermend<sup>51,52</sup>.

Wat betreft kanker van de dikke darm suggereren verschillende prospectieve onderzoeken een beschermend effect van foliumzuurinname op het risico op kanker van de dikke darm.<sup>48</sup> Zo wordt in het rapport van de World Cancer Research Fund geconcludeerd dat er beperkte aanwijzingen zijn dat voedingsmiddelen met foliumzuur of PMG het risico op kanker van de dikke darm en het rectum kunnen verlagen (RR=0,84, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,93 per 100 microgram per dag).<sup>53</sup> In een deel van die onderzoeken is echter niet voor alle mogelijke versturende factoren gecorrigeerd, zoals voor de inname van voedingsvezel of alcohol.<sup>54</sup> Zo zou een lage foliumzuurinname het negatieve effect van een hoge alcoholinname op het risico op kanker van de dikke darm en het rectum kunnen versterken. Maar er zijn te weinig onderzoeken om dit te bevestigen.<sup>55</sup>

Er zijn geen interventie-onderzoeken die speciaal zijn opgezet om het mogelijk beschermende effect van de foliumzuurinname op het risico op kanker te bestuderen.

In lijn met de hypothese over een tweeledig effect vinden onderzoeken naar hoge doseringen PMG juist een verhoogd risico.

In een Amerikaans onderzoek is een zeer hoge inname van PMG uit de voeding (> 835 microgram per dag) als gevolg van excessief supplementgebruik gerelateerd aan een verhoogd risico op borstkanker ten opzichte van een inname die overeenkomt met de aanbevolen hoeveelheid.<sup>56</sup> Van de vrouwen die in 1966 of 1967 een jaar lang hadden meegedaan aan een Brits onderzoek naar het effect van PMG-suppletie tijdens de zwangerschap, hadden degenen die 5 milligram PMG per dag ontvingen een niet-significant verhoogd risico op borstkanker na 25 jaar ten opzichte van vrouwen die placebo hadden ontvangen (RR = 2.02, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0.88 to 4.72).<sup>57</sup>

Ook cohortonderzoeken naar foliumzuur en het risico op pancreaskanker suggereren een tweeledig effect. In personen die geen supplementen gebruikten hing een voldoende foliumzuurstatus samen met een lager risico op pancreaskanker, terwijl in personen die wel supplementen gebruikten er geen relatie bestond.<sup>58</sup> Een meta-analyse naar het risico op kanker van de dikke darm en het rectum suggereert eveneens dat het beschermende effect sterker is voor de

---

\* In het Zweedse onderzoek bedroeg een lage foliumzuur inname (mediaan) uit voedingsmiddelen 153 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten (uit de voeding 160 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten) en een hoge foliumzuurinname (mediaan) uit voedingsmiddelen 302 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten (uit de voeding 456 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten).<sup>51</sup> In het Franse onderzoek was dit respectievelijk 296 en 522 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten per dag.<sup>52</sup>

---

inname van foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt dan voor de inname van PMG uit voedingsmiddelen en supplementen.<sup>59</sup>

Bij observationeel onderzoek bestaat de mogelijkheid dat onvoldoende is gecorrigeerd voor versturende factoren. Daarom hoeft het effect van supplementgebruik op het kankerrisico niet persé het gevolg te zijn van een te hoge PMG inname. Vaak gebruiken supplementgebruikers namelijk PMG in combinatie met andere vitamines en mineralen. Hoge doseringen van sommige daarvan zijn in verband gebracht met verhoogd risico op overlijden.<sup>60</sup>

De Britse Scientific Committee on Nutrition concludeerde in 2006 dat de trends in het aantal gevallen van kanker van de dikke darm in de Verenigde Staten en Canada geen bewijsmateriaal vormen voor een samenhang tussen foliumzuurverrijking en de versnelde groei van een bestaand neoplasma van de dikke darm, maar dat ze wel een reden tot bezorgdheid vormen.<sup>48</sup> In een nog recenter artikel, uit 2007, wordt echter een tegenovergestelde conclusie bereikt.

In dat artikel wordt beschreven dat het aantal gevallen van kanker van de dikke darm in de tweede helft van de jaren negentig is gestegen, terwijl er eerder nog een dalende trend te zien was. Het aantal gevallen begon in de Verenigde Staten in 1996 en in Canada in 1998 te stijgen en piekte in de Verenigde Staten in 1998 en in Canada in 2000. Deze perioden vallen samen met de overgangperiode van vrijwillige naar verplichte verrijking, waarin de inname van PMG is toegenomen. Sindsdien zijn er jaarlijks 4 tot 6 gevallen van kanker van de dikke darm per 100.000 personen meer ten opzichte van de oorspronkelijke trend.<sup>61</sup>

Volgens een andere publicatie op basis van dezelfde gegevens bedroeg de jaarlijkse procentuele verandering in het aantal gevallen van kanker van de dikke darm onder mannen -2,1 procent in de periode 1986 tot 1996, 1,1 procent in de periode 1996 tot 1998 en -2,6 procent in de periode 1998 tot 2004. Onder vrouwen was dit respectievelijk -1,8, 1,8 en -2,2 procent. Of de sterfte aan kanker van de dikke darm ook tijdens deze specifieke perioden verschilden is niet onderzocht.<sup>62</sup> Mason en collega's suggereren dat het introduceren van extra PMG in de voeding via verplichte verrijking mogelijk samenhangt met een versnelde transformatie van goedaardige gezwellen in kanker. Het is echter niet uit te sluiten dat bovenstaande bevinding op toeval berust.

Er zijn twee onderzoeken naar het effect van PMG op het optreden van adenomen in patiënten met eerdere adenomen van de dikke darm en het rectum.

Een Brits interventie-onderzoek vond geen effect van de inname van 0,5 milligram PMG per dag gedurende drie jaar op het risico op adenomen (RR=1,07, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,85-1,34) of gevorderde adenomen met een verhoogde kans kwaadaardig te worden (RR=0,98, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,68-1,40).<sup>63</sup>

---

In een Amerikaans interventie-onderzoek waarin patiënten gedurende drie jaar 1 milligram PMG per dag of een placebo gebruikten, bestond er eveneens geen verschil in het risico op adenomen na drie jaar (RR=1,04, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,90-1,20) of bij de tweede controle drie tot vijf jaar later (RR=1,13, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,93-1,37). Wel was PMG-suppletie bij de tweede controle geassocieerd met een 67 procent verhoogd risico op gevorderde adenomen met een verhoogde kans kwaadaardig te worden (RR=1,67, 95 % betrouwbaarheidsinterval 1,00-2,80) en een meer dan tweemaal verhoogd risico op het hebben van minstens drie adenomen (RR=2,32, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,23-4,35).<sup>64</sup> Deze bevinding kan op twee manieren worden geïnterpreteerd. Een is dat alleen langdurig gebruik van een PMG-supplement leidt tot een verhoogd risico. Een andere is dat het risicoverhogende effect pas optreedt na een latentieperiode van ongeveer drie jaar.<sup>63</sup>

Ook zijn er interventie-onderzoeken met als secundaire uitkomstmaat het risico op kanker die geen beschermend effect vinden van PMG-suppletie. In het *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2* onderzoek hing het gebruik van 2,5 milligram PMG per dag gedurende vijf jaar samen met een 36 procent hoger risico op kanker van de dikke darm (RR=1,36, 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,89-2,08) onder patiënten met vaatziekten of diabetes. Wat de gebruikelijke inname van foliumzuur uit de voeding was is niet gerapporteerd. Wel is bekend dat 72 procent van de deelnemers in landen wonen waarin verrijking met PMG verplicht is.<sup>36</sup> In het *Norwegian Vitamin (NORVIT)* onderzoek verschilde het risico op kanker\* daarentegen niet tussen patiënten met een hartinfarct die 0,8 milligram PMG per dag of placebo gedurende 3¼ jaar ontvingen. In Noorwegen is verrijking met PMG niet verplicht. Wel was het risico lager in patiënten die vitamine B<sub>6</sub> ontvingen.<sup>35</sup> Deze bevindingen zouden dus kunnen wijzen op het genoemde tweeledige effect van foliumzuur, maar geven geen uitsluitsel.

De beschreven interventie-onderzoeken zijn alle uitgevoerd met PMG en niet met foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt. Het is nog onduidelijk in welke mate PMG wordt gereduceerd en gemethyleerd door darmcellen tot 5-methyleentetrahydrofolaat.<sup>25</sup> Wel is bekend dat ongemetaboliseerd PMG in het bloed kan worden gedetecteerd bij orale doses van minimaal 260 microgram PMG.<sup>48,65</sup> In een Amerikaans onderzoek onder postmenopausale vrouwen bestond er een negatief verband tussen de aanwezigheid van ongemetaboliseerd PMG in plasma en de cytotoxiciteit van *natural killer* cellen.<sup>66</sup> *Natural killer* cellen spelen een rol bij de vernietiging van tumorcellen en zijn van belang voor een normale immuunfunctie.<sup>67,68</sup> Er is echter geen bewijsmateriaal voor een verband tussen de

---

\* De verschillende vormen van kanker zijn niet apart onderzocht.

---

cytotoxiciteit van *natural killer* cellen en het risico op kanker. Er zijn onvoldoende gegevens om de langetermijneffecten van blootstelling aan ongemetaboliseerd PMG in de circulatie vast te stellen.

Een factor die het onderzoek naar effecten van foliumzuur op kanker compliceert, is dat ook andere B-vitamines mogelijk een rol spelen. In een patiënt-controleonderzoek hing bij een lage vitamine B<sub>2</sub> inname, een hoge inname van foliumzuur samen met een hoger risico op adenomen van de dikke darm en het rectum. Een hoge inname van vitamine B<sub>2</sub> hing, vooral bij een hoge foliumzuur-inname, juist samen met een lager risico op adenomen.<sup>69</sup>

Ook bij de behandeling van kanker speelt foliumzuur een rol. Weefsel waarin bloedcellen worden aangemaakt is zeer gevoelig voor een tekort aan foliumzuur. Kinderen met leukemie of lymfomen worden daarom vaak behandeld met foliumzuurantagonisten. Het is echter onvoldoende onderzocht of de inname van foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen of PMG de effectiviteit van de behandeling in mensen beïnvloedt.<sup>23,70</sup>

Concluderend: dierexperimenteel onderzoek wijst uit dat een hoge foliumzuur-inname samenhangt met een lager risico dat kanker optreedt in gezond weefsel en met een hoger risico op kanker bij bestaande neoplasma. Beide effecten traden op vanaf een blootstelling aan 4 keer de hoeveelheid PMG uit standaard diervoeder. Wat het effect is van blootstelling aan niveaus die 2 of 3 keer zo hoog zijn is niet onderzocht. Bij een inname van 20 keer de hoeveelheid PMG uit standaard diervoeder ontstonden ook bij gezonde dieren neoplasma.

Uit epidemiologisch onderzoek en interventie-onderzoek komen aanwijzingen dat zowel een te lage inname van foliumzuur uit voedingsmiddelen (150-300 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten) als een inname van 0,8 tot 2,5 milligram PMG uit supplementen mogelijk het risico op kanker van met name de dikke darm kunnen verhogen ten opzichte van een inname van 300 tot 500 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten. Het is dus niet uit te sluiten dat een hoge dosis PMG mogelijk de transformatie van goedaardige gezwellen in kwaadaardige gezwellen kan versnellen. De aanwijzingen zijn echter nog onvoldoende sterk om een conclusie te trekken over de rol van foliumzuur uit de voeding bij het ontstaan, de groei of de behandeling van kanker.

---

### 4.3 Verband met cognitief functioneren en interactie met vitamine B<sub>12</sub> status

Observationele onderzoeken suggereren dat bij ouderen een hoger homocysteïnegehalte van plasma samenhangt met een slechter cognitief functioneren en met risico op dementie.

Resultaten van onderzoeken naar de inname en status van foliumzuur en/of vitamine B<sub>12</sub> en cognitief functioneren zijn echter niet eenduidig. De meeste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken hebben geen effect laten zien van foliumzuur of vitamine B<sub>12</sub> op de cognitieve functies van ouderen. Dit kan zijn veroorzaakt door een te kleine onderzoekspopulatie, een te korte duur van de behandeling of een te weinig specifieke test voor het vaststellen van relatief kleine veranderingen in cognitief functioneren.<sup>16,48,71-73</sup>

Een uitzondering hierop vormt een onderzoek onder ouderen van 50 tot 70 jaar met een verhoogd homocysteïnegehalte in plasma en een voldoende vitamine B<sub>12</sub> status, wat betekent dat zij een lage foliumzuurinname hadden\*.<sup>74</sup> In tegenstelling tot andere onderzoeken op dit gebied, hebben de onderzoekers gebruik gemaakt van diverse specifieke cognitieve testen. De extra inname van 800 microgram PMG per dag gedurende drie jaar had een positief effect op het geheugen en informatieverwerkende functies. Deze domeinen van het cognitief functioneren zijn gevoelig voor veroudering.

In tegenstelling tot bovenstaand positief effect van foliumzuur op het cognitief functioneren van ouderen met een voldoende vitamine B<sub>12</sub> status, is geopperd dat er voor ouderen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status mogelijk een negatief effect van foliumzuur op hun cognitief functioneren bestaat. Dit mogelijk negatieve effect vormde de hoofdreden voor een advies van de Gezondheidsraad in 2000 tegen foliumzuurverrijking.<sup>24</sup> Interventie-onderzoeken op dit gebied hebben door hun eerder beschreven beperkingen niet meer duidelijkheid gegeven over deze problematiek.<sup>16,48,71,75,76</sup>

Ook een drietal Amerikaanse epidemiologische onderzoeken heeft het effect van vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur op cognitieve achteruitgang onderzocht (tabel 4.1). Onder 60-plussers die deelnamen aan de Amerikaanse *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES onderzoek) in de periode 1999-2002 werd een positief effect gevonden van een zeer hoog foliumzuurgehalte in serum

---

\* Een verhoogd homocysteïnegehalte van plasma is gedefinieerd als een totaal homocysteïnegehalte van 13-26 micromol per liter en een normale vitamine B<sub>12</sub> status als een cobalaminegehalte van serum groter of gelijk aan 200 picomol per liter.

---

op het cognitief functioneren van ouderen met een voldoende vitamine B<sub>12</sub> status. Bij ouderen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status vond men juist een negatief effect.<sup>77</sup> Onder 65-plussers die deelnamen aan de *Chicago Health and Aging Project* was de afname in cognitief functioneren gedurende zes jaar juist enigszins groter bij personen met een hoge foliumzuurinname uit de voeding dan bij personen met een lage foliumzuurinname. De auteurs geven echter geen informatie over een eventuele invloed van inname van vitamine B<sub>12</sub>.<sup>78</sup>

Een derde cohortonderzoek onder Amerikaans-Mexicaanse ouderen laat geen relatie zien tussen het foliumzuurgehalte van rode bloedcellen en het risico op dementie of cognitieve achteruitgang zonder dementie. Ook in dit onderzoek is echter niet onderzocht wat het effect is van de vitamine B<sub>12</sub> status op de relatie tussen foliumzuurstatus en cognitief functioneren.<sup>79</sup> Al met al is het dus nog onduidelijk of foliumzuur neurologische symptomen kan verergeren bij personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status.

In tegenstelling tot vroeger, zijn specialisten tegenwoordig beter bedacht op de mogelijkheid dat aan neurologische symptomen mogelijk een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie ten grondslag ligt. Wel is geopperd – maar vooralsnog niet onderzocht – dat als gevolg van verrijking met PMG personen met een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie een groter risico lopen op het krijgen van neurologische klachten. Omdat PMG bloedarmoede als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie kan maskeren, blijven deze personen zich fit voelen en zullen zij pas naar de huisarts gaan als neurologische klachten ontstaan.<sup>80</sup> Daar komt nog bij dat de neurologische klachten – depressiviteit, tintelingen – erg vaag kunnen zijn. Volgens andere auteurs zullen echter patiënten met een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zonder bloedarmoede bij deze klachten juist eerder een arts consulteren dan patiënten die als gevolg van bloedarmoede lethargisch zijn.<sup>81,82</sup>

Concluderend: het is onvoldoende onderzocht of extra foliumzuur of PMG bepaalde domeinen van het cognitief functioneren kan beïnvloeden die naarmate men ouder wordt neigen af te nemen. Dit geldt zowel in positieve zin bij ouderen met een voldoende vitamine B<sub>12</sub> status als in negatieve zin bij ouderen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status.

Het lijkt de commissie onwaarschijnlijk dat bij verrijking met PMG personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status een groter risico zouden lopen op neurologische klachten dan personen met een ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, op wie de aanvaardbare bovengrens van inname is gebaseerd. Daarom is de commissie van mening dat de aanvaardbare bovengrens van 1 milligram PMG per dag ook geldt voor personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status.

Tabel 4.1 Onderzoeken naar het effect van vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur op cognitief functioneren.

Onderzoek	N, leeftijd	Vitamine B <sub>12</sub>	Foliumzuur	Effect op cognitieve achteruitgang	Beperkingen onderzoek
<i>NHANES</i> <sup>77</sup>					
Dwarsdoorsnede	N=1459, ≥ 60 jaar	Onvoldoende vitamine B <sub>12</sub> status <sup>b</sup> Voldoende vitamine B <sub>12</sub> status <sup>b</sup>	Serum foliumzuur > 59 nmol/l versus ≤ 59 nmol/l	OR=2,6 (1,1-6,1) OR = 0,4 (0,2-0,9)	Eén cognitieve test. Onderzoek is uitgevoerd na de invoering van verplichte verrijking
<i>Chicago Health and Aging Project</i> <sup>78</sup>					
Cohort, 6 jaar follow-up	N=3718, ≥ 65 jaar	De vitamine B <sub>12</sub> inname had geen effect op de cognitieve achteruitgang, ook niet na correctie voor foliumzuur. Alleen bij 80-plussers was een hogere vitamine B <sub>12</sub> inname gerelateerd aan een verminderde cognitieve achteruitgang.	20 % van de populatie met hoogste foliumzuurinname (mediaan 742 microgram per dag) versus de 20 % met laagste inname (mediaan 186 microgram per dag) <sup>c</sup>	Ruw: - 0.01 (P=0,15) gestandaardiseerde eenheden Na correctie voor verstoringe factoren: - 0.02 (P=0,002) gestandaardiseerde eenheden	Eenmalige bepaling inname, bij 86 % gebeurde dit voor de invoering van verplichte verrijking; geen onderscheid tussen biobeschikbaarheid van natuurlijk en synthetisch foliumzuur.
<i>Sacramento Area Latino Study on Aging</i> <sup>79</sup>					
Cohort, 4,5 jaar follow-up	N=1779, ≥ 60 jaar	De relatie tussen plasma vitamine B <sub>12</sub> en cognitieve achteruitgang was U-vormig en werd niet beïnvloed door de foliumzuurstatus.	Foliumzuurgehalte rode bloedcellen (gemiddeld 1144 ± 363 nmol/l) <sup>c</sup>	HR=0,85 (0,57-1,24) voor het krijgen van dementie of cognitieve achteruitgang zonder dementie	Onderzoek is uitgevoerd na de invoering van verplichte verrijking

<sup>a</sup> *National Health and Nutrition Examination Survey.*

<sup>b</sup> Een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status is gedefinieerd als een serum cobalamine gehalte kleiner dan of gelijk aan 148 pmol per liter of een methylmalonzuur gehalte van plasma groter dan 120 nmol per liter. Een vitamine B<sub>12</sub> status geldt als goed bij een serum cobalamine gehalte groter dan 148 pmol per liter en een methylmalonzuur gehalte van plasma tussen 60-120 nmol per liter.

<sup>c</sup> Het effect van vitamine B<sub>12</sub> op de relatie tussen foliumzuur en cognitieve achteruitgang is niet onderzocht.

#### 4.4 Verband met andere aandoeningen

Extra PMG is niet alleen in verband gebracht met een kleiner risico op het krijgen van een kind met een neurale buisdefect, maar ook met een kleiner risico op andere aangeboren afwijkingen en een groter risico op meerlingzwangerschappen. Verder is gesuggereerd dat foliumzuur een rol speelt bij depressie, botbreuken en gehoorverlies.

Volgens een systematische meta-analyse van 41 onderzoeken naar het effect van een multivitaminen supplement met PMG op de zwangerschapscijfer hangt het gebruik van extra PMG rond de conceptie samen met een lager risico op het

krijgen van een kind met aangeboren hartafwijkingen en afwijkingen aan ledematen. Het risico op een kind met een hazenlip – al dan niet in combinatie met een gespleten gehemelte, urinebuisdefecten of een waterhoofd – was eveneens verlaagd met het gebruik van een multivitamine met PMG. Deze effecten bereiken echter alleen significantie in de meta-analyse van patiëntcontrole-onderzoeken, maar niet in de meta-analyse van cohort- en interventie-onderzoeken.<sup>83</sup> Omdat het ethisch niet te verantwoorden is om vrouwen tegenwoordig extra PMG rondom de conceptie te onthouden, kunnen deze effecten niet in een experimenteel onderzoek onder vrouwen worden gecontroleerd. Verder bewijsmateriaal hiervoor zal beperkt blijven tot de gegevens uit epidemiologisch, dierexperimenteel en in-vitro onderzoek.

De zorg bestaat dat foliumzuursuppletie mogelijk een hoger risico op meerlingzwangerschappen geeft. Er zijn suggesties dat het gebruik van PMG rondom de conceptie het risico op tweelingzwangerschappen verhoogt (OR=1,25, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,73).<sup>84</sup> Bij vrouwen die via in-vitro fertilisatie met terugplaatsing van meerdere embryo's zwanger worden kan een hoge PMG inname het risico op meerlingzwangerschappen mogelijk verhogen.<sup>48</sup>

Er zijn onvoldoende aanwijzingen uit interventie- en cohortonderzoeken dat foliumzuur de kans op een depressie verkleint. Ook is er onvoldoende onderzoek om te bepalen of foliumzuur een preventief effect heeft op botbreuken.<sup>48</sup> Verder is er één onderzoek onder 728 mannen en vrouwen van 50 tot 70 jaar met een verhoogd homocysteïnegehalte waarin een klein, voor mensen niet te horen, beschermend effect van extra PMG tegen gehoorverlies is gevonden.<sup>85</sup>

Concluderend: er zijn aanwijzingen dat het gebruik van extra PMG rondom de conceptie samenhangt met een lager risico op het krijgen van een kind met een andere aangeboren afwijking dan een neurale buisdefect. Ook zijn er aanwijzingen dat een hoge inname van PMG mogelijk het risico op tweelingzwangerschappen vergroot. Er zijn verder geen duidelijke aanwijzingen uit cohort- en interventie-onderzoeken voor een verband tussen foliumzuur en depressie. Ten slotte zijn er te weinig goede interventie-onderzoeken om conclusies te trekken over een mogelijk beschermend effect van foliumzuur bij oudere mensen tegen botbreuken en gehoorverlies.

---

#### **4.5 Conclusie**

Sinds de publicatie van de voedingsnormen voor foliumzuur in 2003 zijn nieuwe onderzoeksresultaten beschikbaar gekomen. Het gaat daarbij vooral om de relatie tussen foliumzuur en het risico op hart- en vaatziekten, kanker van de dikke darm

---

en andere aandoeningen zoals botbreuken en om de invloed van foliumzuur op het cognitief functioneren (tabel 4.2).

Onderzoeken bij patiënten met hart- en vaatziekten tonen geen beschermend effect aan van extra PMG tegen hart- en vaatziekten. Wel zijn er nieuwe aanwijzingen dat extra PMG mogelijk het risico op een beroerte kan verminderen. Hetzelfde geldt voor het risico op een kind met aangeboren afwijkingen, anders dan een neurale buisdefect. Toch vindt de commissie dat deze aanwijzingen onvoldoende sterk zijn om mee te wegen bij haar *risk-benefit* afweging.

Dierexperimenteel onderzoek suggereert dat – ten opzichte van een te lage inname – een inname van PMG die vier keer zo hoog is als de inname uit standaard diervoeder mogelijk het ontstaan van kanker kan tegengaan bij gezonde dieren, en kan bevorderen in dieren met een neoplasma. Epidemiologisch onderzoek en interventie-onderzoek lijkt deze suggestie deels te bevestigen.

Er zijn namelijk suggesties dat zowel een te lage inname van foliumzuur (150-300 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten) als een hoge inname van PMG uit supplementen (0,8-2,5 milligram PMG per dag) samenhangt met een hoger risico op kanker van met name de dikke darm, in vergelijking met een inname van 300 tot 500 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten. Het is dus niet uit te sluiten dat een hoge dosis PMG de transformatie van goedaardige gezwellen in kwaadaardige gezwellen kan versnellen. De commissie vindt de aanwijzingen echter nog onvoldoende sterk om een conclusie te trekken over de rol van foliumzuur uit de voeding bij het ontstaan, de groei of de behandeling van kanker. In de *risk-benefit* analyse houdt zij hier dan ook geen rekening mee.

De commissie concludeert dat er – ondanks nieuwe onderzoeksresultaten – nog geen duidelijkheid bestaat over mogelijk negatieve effecten van een hoge PMG-inname op het cognitief functioneren van personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status. Deze mogelijke effecten vormden in het Gezondheidsraadadvies *Risico's van foliumzuurverrijking* de belangrijkste reden om tegen verrijking met PMG te adviseren. Het lijkt de commissie onwaarschijnlijk dat bij verrijking met PMG personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status een groter risico zouden lopen op neurologische klachten dan personen met een ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, op wie de aanvaardbare bovengrens van inname is gebaseerd. Daarom is de commissie van mening dat de aanvaardbare bovengrens van 1 milligram PMG per dag ook geldt voor personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status.

Tabel 4.2 Overzicht van bewijskracht van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen opgesplitst naar gewenste en ongewenste effecten (zie bijlage C voor een beschrijving van de indeling en codes).

Bewijskracht	Gewenste effecten	Ongewenste effecten
Overtuigend	PMG-suppletie verlaagt het risico op een kind met een neurale buisdefect. A1 <sup>29</sup>	
Aannemelijk	Een optimale inname van foliumzuur uit voedingsmiddelen hangt samen met een lager risico op kanker van de dikke darm en borst. B1 <sup>48,59</sup> , B2 <sup>51,52</sup> PMG-suppletie verlaagt het risico op beroerte (primaire preventie). B1 <sup>42</sup> PMG-suppletie rondom de conceptie verlaagt het risico op een kind met bepaalde andere aangeboren afwijkingen dan een neurale buisdefect, zoals afwijkingen aan hart en ledematen. B1 <sup>83</sup>	Een hoge inname van PMG verhoogt het risico op meerlingenzwangerschappen onder vrouwen die via in-vitro fertilisatie zwanger worden. B1 <sup>48</sup>
Onvoldoende	PMG-suppletie verlaagt het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met hart- en vaatziekten (secundaire preventie). A1 <sup>38</sup> Het gebruik van extra PMG beschermt oudere mensen tegen depressie. B1 <sup>48</sup>  PMG-suppletie verbetert de cognitieve functie van ouderen met een verhoogd homocysteïnegehalte. A2 <sup>74</sup> Het gebruik van extra PMG beschermt oudere mensen tegen botbreuken. B1 <sup>48</sup> Het gebruik van extra PMG beschermt oudere mensen tegen gehoorverlies. A2 <sup>85</sup>	Een hoge inname van PMG kan de progressie van kanker van de dikke darm en het rectum en de borst versnellen. C <sup>48</sup> , A2 <sup>64</sup> , B2 <sup>56</sup> Een zeer hoge inname van PMG heeft een negatief effect op de cognitieve functie van ouderen met een onvoldoende vitamine B <sub>12</sub> status en een positief effect op de cognitieve functie van ouderen met een voldoende vitamine B <sub>12</sub> status. B2 <sup>77</sup> PMG-suppletie rondom de conceptie verhoogt het risico op tweelingzwangerschappen. B1 <sup>84</sup>



---

## **De Nederlandse inname van foliumzuur**

---

Dit hoofdstuk gaat over de hoeveelheid foliumzuur die de Nederlandse bevolking binnenkrijgt, ofwel de foliumzuurvoorziening. Eerst bespreekt de commissie hoe die foliumzuurvoorziening bepaald wordt. Vervolgens beoordeelt ze de gevonden waarden. Ook beschrijft zij wat de belangrijkste bronnen van foliumzuur in de Nederlandse voeding zijn, waarbij zij apart aandacht besteedt aan het gebruik van PMG-supplementen door vrouwen die zwanger willen worden. Tot slot wordt nagegaan in welke mate een te hoge inname van PMG in Nederland voorkomt.

---

### **5.1 Methoden om de foliumzuurvoorziening te bepalen**

Om te bepalen of de foliumzuurvoorziening voldoende is, zijn drie stappen nodig. Allereerst worden de innamegegevens verzameld: wat eten en drinken mensen in Nederland en hoeveel foliumzuur zit in die verzamelde voedingsmiddelen en supplementen? Stap twee is een vergelijking met de voedingsnormen, die aangeven hoeveel foliumzuur mensen van verschillende geslachten en leeftijden nodig hebben voor hun gezondheid. Op basis hiervan wordt het mogelijk de foliumzuurinname van verschillende groepen te beoordelen: is die te laag, te hoog, of goed? Stap drie ten slotte, dient om uitsluitsel te geven over de schatting uit stap twee: de foliumzuurstatus\* van een bepaalde groep mensen wordt onder-

---

\* Foliumzuur- en homocysteïnegehalten van het bloed.

---

zocht. Ook wordt eventueel onderzoek gedaan naar aandoeningen waarvan wordt vermoed dat ze samenhangen met een te lage of te hoge inname.

---

### 5.1.1 *Innamegegevens*

De meeste innamegegevens waar dit advies zich op baseert, komen uit de voedselconsumptiepeilingen. Tot 2000 zijn deze innamegegevens op twee aaneengesloten dagen verzameld. Dergelijke gegevens zijn dus niet onafhankelijk, maar geven wel inzicht in de dag-tot-dag variatie. Voor deze variatie kan worden gecorrigeerd. De term 'waargenomen inname' doelt op de ongecorrigeerde innamegegevens, de term 'gebruikelijke inname' op de gecorrigeerde. Het gemiddelde van de gebruikelijke inname is vergelijkbaar met het gemiddelde van de waargenomen inname, maar de variatie is kleiner.<sup>86</sup> Voor het vaststellen van het aantal mensen dat een te lage of te hoge inname heeft, hebben gegevens over de gebruikelijke inname de voorkeur.

---

### 5.1.2 *Vergelijken van innamegegevens en voedingsnorm*

Voor het schatten van het percentage mensen in een bevolking dat het risico loopt op een ongewenst niveau van inname, bestaan twee kwantitatieve methoden: de grenswaarden- en de waarschijnlijkheidsbenadering. De grenswaardenbenadering geeft informatie over welk percentage van de bevolking een inname boven of onder een bepaalde voedingsnorm heeft. De waarschijnlijkheidsbenadering combineert de verdeling van de gebruikelijke inname en de verdeling van de behoefte in een bevolkingsgroep om tot een schatting te komen van het percentage van de bevolking met een inname die onder de behoefte ligt. Hierdoor wordt de nauwkeurigheid van de schatting verbeterd.

Bij de toepassing van de waarschijnlijkheidsbenadering zijn echter twee aannames gehanteerd die nopen tot de nodige voorzichtigheid bij het interpreteren van de uitkomsten. Ten eerste is een gemiddelde foliumzuurbehoefte voor kinderen afgeleid van die voor volwassenen. De waarschijnlijkheidsbenadering kan namelijk alleen worden toegepast als de verdeling van de behoefte bekend is, dus wanneer er een gemiddelde behoefte en een aanbevolen hoeveelheid zijn vastgesteld. Voor foliumzuur is voor kinderen echter alleen een adequate inname vastgesteld, omdat de Gezondheidsraad eerder van oordeel was dat er onvoldoende gegevens waren om een gemiddelde behoefte voor kinderen vast te stellen. Ten tweede is de uitkomst van de waarschijnlijkheidsbenadering sterk afhankelijk van de veronderstelde variatie in behoefte, die de Gezondheidsraad slechts globaal heeft kunnen vaststellen. Hierbij is ervoor gekozen om één behoefteverde-

ling te beschrijven met een relatief grote variatiecoëfficiënt, om ook de behoefte van personen met het MTHFR-677-T/T genotype te dekken.<sup>21,87,88</sup>

---

## 5.2 De foliumzuurvoorziening van de Nederlandse bevolking

---

### 5.2.1 Gegevens over de inname van foliumzuur

De voedselconsumptiepeilingen laten zien dat de inname van foliumzuur uit voedingsmiddelen in de periode tussen 1988 en 1998 met 3,5 procent is gedaald.<sup>89-91</sup> Volgens de grenswaardebenadering lag in de derde voedselconsumptiepeiling (1997/98) en het voedingsstoffeninname-onderzoek onder jonge peuters (2002) de gemiddelde inname van alle bevolkingsgroepen – behalve van kinderen tot en met 3 jaar – ruim onder de aanbevolen hoeveelheid of adequate inname (tabel 5.1).<sup>87,90-92</sup>

Bij de berekening van de inname is niet gecorrigeerd voor verschillen in bio-beschikbaarheid van foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt en PMG dat aan voedingsmiddelen is toegevoegd. Dit probleem heeft geen noemenswaardige invloed op de schatting van de inname door de meeste bevolkingsgroepen, omdat er tot 2003 niet of nauwelijks met PMG verrijkte voedingsmiddelen verkrijgbaar waren. Een uitzondering hierop is de inname van foliumzuur door zuigelingen en jonge peuters in de leeftijd van 9 tot 18 maanden die opvolgmelk gebruikten.<sup>92</sup> Opvolgmelk bevat namelijk 11-13 microgram PMG per 100 milliliter.<sup>93</sup> De foliumzuurinname van deelnemers aan de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003) en aan het MORGEN-onderzoek (1993-97) zijn vergelijkbaar met de innamegegevens uit de derde voedselconsumptiepeiling (1997/1998)\* (tabel 5.2).<sup>94,95</sup>

Ook met een waarschijnlijkheidsbenadering is een schatting gemaakt van het aantal mensen met een inname van foliumzuur die lager is dan de gemiddelde behoefte. Deze schatting is gebaseerd op gegevens uit de derde voedselconsumptiepeiling (1997/1998). Zoals reeds beschreven is deze schatting sterk afhankelijk van de spreiding in de behoefte (variatiecoëfficiënt), die de Gezondheidsraad slechts globaal heeft kunnen vaststellen.

---

\* Omdat in de periode 1993-1996 er nog geen en rond 2003 er nog nauwelijks met PMG verrijkte producten op de markt waren, wordt verondersteld dat de geschatte inname in microgrammen gelijk is aan de inname in microgrammen voedingsfoliumzuur equivalenten.

---

Tabel 5.1 Gemiddelde en percentielen van de gebruikelijke inname van foliumzuur in microgram voedingsfoliumzuurequivalenten per dag in derde voedselconsumptiepeiling (1997/98) en het voedingsstoffen inname-onderzoek onder jonge peuters (2002).<sup>a,87,92</sup>

	Gemiddelde inname (standaarddeviatie)	P1	P10	P25	P50	P75	P90	P99
Zuigelingen 9 maand	123 (26)	74	92	104	120	138	157	195
Zuigelingen 12 maand	126 (23)	81	98	110	124	140	156	188
Zuigelingen 18 maand	114 (26)	63	82	95	111	129	148	184
Kinderen 1-3 jaar	113 (33)	39	66	83	106	131	154	217
Kinderen 4-8 jaar	129 (35)	46	75	97	121	151	184	293
Kinderen 9-13 jaar	158 (39)	68	98	117	148	187	226	330
Kinderen 14-18 jaar	182 (46)	56	108	132	169	212	260	373
Mannen 19-50 jaar	216 (61)	79	126	157	202	249	306	508
Vrouwen 19-50 jaar	173 (50)	59	97	123	161	205	253	388
Mannen 51-65 jaar	221 (59)	91	135	164	203	254	324	434
Vrouwen 51-65 jaar	182 (49)	71	107	132	168	213	272	390
Mannen >65 jaar	202 (61)	70	113	150	189	236	298	438
Vrouwen > 65 jaar	178 (53)	65	99	126	167	207	251	409

<sup>a</sup> De geschatte inname heeft betrekking op de totale foliumzuurinname uit voedingsmiddelen, dus zowel natuurlijk foliumzuur als PMG. Inname van PMG uit supplementen valt hier buiten. Er is echter niet gecorrigeerd voor verschillen in bio-beschikbaarheid tussen foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt en PMG. Dit heeft tot een onderschatting van de foliumzuurinname geleid in jonge peuters die opvolgmelk gebruiken. De extra foliumzuurinname uit opvolgmelk is 59 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten voor 9 maanden oude zuigelingen, 36 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten voor 12 maanden oude zuigelingen en 4 microgram voedingsfoliumzuurequivalenten voor 18 maanden oude zuigelingen.<sup>93</sup> Omdat er tot 2003 nog geen of nauwelijks andere met PMG verrijkte voedingsmiddelen op de markt waren, heeft het niet corrigeren voor verschillen in bio-beschikbaarheid geen gevolgen voor de schatting van de inname in de andere bevolkingsgroepen.

Tabel 5.2 Inname van foliumzuur door volwassenen in de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003) en het MORGEN onderzoek in voedingsfoliumzuur equivalenten.

Onderzoek	Geslacht, leeftijd	Gemiddelde inname foliumzuur (standaard deviatie)
Voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen 2003 <sup>a,b</sup>		
	Mannen 19-35 jaar	223 (60)
	Vrouwen 19-35 jaar	155 (36)
MORGEN cohort <sup>a,c</sup> 1993-1997 <sup>94,95</sup>		
	Mannen 20-65 jaar	239 (73)
	Vrouwen 20-65 jaar	192 (54)

<sup>a</sup> Inname van PMG uit supplementen is niet bepaald.

<sup>b</sup> De gebruikelijke inname van foliumzuur.

<sup>c</sup> De waargenomen inname van foliumzuur.

Met de waarschijnlijkheidsbenadering is het percentage personen dat een lagere inname had dan de gemiddelde behoefte geschat op:

- 10 procent van de kinderen van 1 tot en met 3 jaar,
- 31 procent van de kinderen van 4 tot en met 8 jaar,
- 48 procent van de kinderen van 9 tot en met 13,
- 61 procent van de adolescenten van 14 tot en met 18 jaar,
- 40 tot 68 procent van de volwassenen.<sup>87</sup>

---

### 5.2.2 Gegevens over de foliumzuurstatus

Voor het bepalen van de foliumzuurstatus zijn verschillende grenswaarden gehanteerd door de Gezondheidsraad. Een foliumzuurgehalte van serum dat lager is dan 10 nmol/l is een vroeg symptoom in de ontwikkeling van een foliumzuurdeficiëntie. Een gehalte dat lager is dan 7 nmol per liter is geassocieerd met neutrofiele hypersegmentatie, evenals een foliumzuurgehalte van rode bloedcellen lager dan 325 nmol per liter. Ook blijkt bij deze grenswaarde van rode bloedcellen DNA-schade in lymfocyten aantoonbaar. Verder wordt een homocysteïnegehalte boven de 15 micromol per liter als te hoog beschouwd.<sup>21</sup>

Beperkt beschikbare gegevens uit onderzoek naar de foliumzuurstatus zwakken de aanwijzingen over een te lage inname af. De statusgegevens komen voornamelijk uit onderzoeken waarin de deelnemers niet persé een goede afspiegeling hoefden te vormen van de Nederlandse bevolking of van een specifieke bevolkingsgroep.

In een onderzoek onder blanke kinderen van 0 tot 19 jaar uit de regio Nijmegen lag het foliumzuurgehalte in het bloed van alle kinderen boven de ondergrens van 10 nmol per liter.<sup>96</sup>

In onderzoeken onder volwassenen varieert het percentage personen met een onvoldoende foliumzuurstatus van 8 tot 25 procent (tabel 5.3).<sup>15,95,97</sup> Van de mannen van Marokkaanse afkomst lijkt maar liefst 40 procent een onvoldoende foliumzuurstatus te hebben.<sup>98</sup> Onder ouderen varieert het percentage met een onvoldoende foliumzuurstatus van 2 tot 23 procent, waarbij ouderen die niet zelfstandig wonen of verzwaakt zijn het grootste risico lopen op een onvoldoende foliumzuurstatus.<sup>75,99,100 101</sup>

Het is moeilijk om de verschillende percentages te vergelijken omdat de biochemische parameters en gehanteerde grenswaarden variëren en de bepalingsmethoden kwalitatief beperkt zijn.<sup>102-106</sup> De commissie is niet op de hoogte van

---

\* De 2,5 % ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval rondom het foliumzuurgehalte van plasma was met 14 nmol per liter het laagst in 15-19 jarigen.

rapportages over bloedarmoede als gevolg van een foliumzuurdeficiëntie in de Nederlandse bevolking.

### 5.2.3 Conclusie

Innamegegevens leveren dus aanwijzingen dat de inname van foliumzuur van een groot deel van de Nederlandse bevolking te laag is. Tot nu toe is er beperkt statusonderzoek beschikbaar dat deze aanwijzingen afzwakt. Uit wat er is, blijkt het volgende.

Tabel 5.3 Prevalentie van een onvoldoende foliumzuurstatus onder volwassenen.

Onderzoek	N, geslacht, leeftijd	Onvoldoende foliumzuurstatus	
		Definitie	%
Algemene Gezondheidsmonitor onderzoek Amsterdam 2004 <sup>98</sup>	201 Nederlandse mannen 18+ jaar	Serum foliumzuur < 7 nmol/l	25
	189 Turkse mannen 18+ jaar		20
	181 Marokkaanse mannen 18+ jaar		40
	289 Nederlandse vrouwen 18+ jaar		12
	212 Turkse vrouwen 18+ jaar		13
	145 Marokkaanse vrouwen 18+ jaar		24
	MORGEN cohort 1993-1996 <sup>97,98</sup>	2015 mannen en vrouwen 20-65 jaar	Plasma foliumzuur < 4,5 nmol/l
1490 mannen 20-65 jaar		Plasma totaal homocysteïne > 15 micromol/l	31
1513 vrouwen 20-65 jaar			20
Brussaard 1997 <sup>b,15</sup>	74 mannen 20-49 jaar	Plasma foliumzuur < 7 / < 13,6 nmol/l	11 / 79
	74 mannen 50-79 jaar		8 / 74
	74 vrouwen 20-49 jaar		13 / 71
	75 vrouwen 50-79 jaar		6 / 60
Eussen 2006 <sup>75</sup>	195 mannen en vrouwen 70+ jaar <sup>c</sup>	Foliumzuurgehalte rode bloedcellen < 305 nmol/l	6
Manders 2006 <sup>100</sup>	43 mannen en vrouwen 65+ jaar <sup>d</sup>	Serum foliumzuurgehalte < 6,8 nmol/l	23
De Jong 2001 <sup>101</sup>	130 mannen en vrouwen 70+ jaar <sup>e</sup>	Foliumzuurgehalte rode bloedcellen < 337 nmol/l	21

<sup>a</sup> Een onvoldoende foliumzuurstatus kwam voor bij 8 % van de personen met het MTHFR 677C/C genotype, 11 % van de personen met het C/T genotype en 23 % van de personen met het T/T genotype.

<sup>b</sup> De methode voor de bepaling van foliumzuurgehalte van serum was onvoldoende gestandaardiseerd ten tijde van dit onderzoek.

<sup>c</sup> Met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status.

<sup>d</sup> Niet-zelfstandig wonende ouderen.

<sup>e</sup> Kwetsbare ouderen (frail elderly).

De foliumzuurstatus van kinderen tot 19 jaar lijkt op basis van één onderzoek voldoende te zijn. Van de Nederlandse volwassenen en ouderen heeft ongeveer 8 tot 25 procent een onvoldoende foliumzuurstatus, mannen vaker dan vrouwen. Bij personen van Marokkaanse afkomst lijkt dit percentage aanmerkelijk hoger te liggen. Het is echter onduidelijk of deze onvoldoende foliumzuurstatus gezondheidskundige implicaties heeft.

### 5.3 Aandeel van verschillende bronnen in de voeding

De belangrijkste bronnen van foliumzuur in de voeding zijn granen, graanproducten en groenten. In de periode tussen 1987/88 en 1997/98 daalde de foliumzuurinnname met 3,5 procent. Dit was voor een groot deel het gevolg van het minder eten van groente en fruit.<sup>89</sup> In de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003) vormden de productgroepen granen en graanproducten (25,6%) en groenten (16,8%) de belangrijkste bronnen van foliumzuur in de voeding, gevolgd door melkproducten (12,1%) en vlees en vleesproducten (9,6%).<sup>107</sup>

De bijdrage van supplementen aan de inname van foliumzuur uit de voeding lijkt zeer beperkt. Duidelijk is dat ten tijde van de derde voedselconsumptiepeiling (1997/98) slechts enkele procenten van de Nederlandse bevolking PMG-supplementen gebruikte (tabel 5.4). Welke bijdrage vrijwillig met PMG verrijkte producten leveren, is niet onderzocht. Producten verrijkt met PMG waren tot 2003/2004 nauwelijks beschikbaar.

Tabel 5.4 Inname van PMG (microgram per dag) uit PMG-supplementen door PMG-supplement gebruikers.<sup>108</sup>

Onderzoek	Geslacht, leeftijd	% van totale aantal personen in het onderzoek	Gemiddelde (standaard deviatie)	P90
Derde Voedselconsumptiepeiling (1997/1998)				
	10 kinderen, 1-3 jaar	4	158 (172)	450
	39 kinderen, 4-8 jaar	9	114 (86)	300
	33 kinderen, 9-13 jaar	8	97 (43)	150
	23 kinderen, 14-18 jaar	5	122 (72)	200
	63 mannen, 19-50 jaar	4	143 (127)	250
	123 vrouwen, 19-50 jaar	7	178 (147)	400
	25 mannen, 51-65 jaar	6	156 (124)	300
	43 vrouwen, 51-65 jaar	9	151 (121)	375
	9 mannen, 65+ jaar	3	100 (13)	125
	32 vrouwen, 65+ jaar	8	168 (150)	400
Voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003)				
	44 mannen, 19-30 jaar	13	146 (165)	250
	92 vrouwen, 19-30 jaar	23	237 (268)	600

*Tabel 5.5* Het percentage vrouwen dat voor en na de voorlichtingscampagne in 1997/1998 een PMG supplement gebruikt rond de conceptie en het percentage dat het volgens de richtlijnen gebruikt.

Onderzoek/Locatie/groep	Jaar	N	% enig gebruik PMG	% juist gebruik PMG
Noord Nederland-EUROCAT <sup>a,109,117</sup>	1994-2000			
	Maart 1994	485	8	0
	Herfst 1994	352	21	5
	Herfst 1996	350	38	15
	Herfst 1998	453	63	36
	Herfst 2000	461	61	36
Noord Nederland-EUROCAT <sup>114</sup>	2003			
Lage opleiding		113	56	22
Gemiddelde opleiding		253	74	43
Hoge opleiding		166	88	59
Bakker, 2003 <sup>113</sup>	1996			
Nederlandse afkomst		1174	69 <sup>b</sup>	29 <sup>b</sup>
Niet-Nederlandse afkomst		30	56 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>
PBBS/KOALAonderzoek <sup>a,c,112</sup>	2000-2002	7208	83	51
ABCD-onderzoek Amsterdam <sup>a,d,111</sup>	2003-2004			
Nederlandse afkomst		2095	89	51
1 <sup>e</sup> generatie niet-Nederlandse afkomst		529	23-48	8-17
2 <sup>e</sup> generatie niet-Nederlandse afkomst		206	44-60	16-25
Praktijken Amsterdam <sup>115</sup>	2007			
Turks		83	43	n.g. <sup>e</sup>
Marokkaans		135	39	n.g.
Surinaams/Antiliaans		33	46	n.g.

<sup>a</sup> *EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies*, PBBS Peri Partale Bekkenpijn Syndroomonderzoek, KOALA Kind, Ouder en gezondheid: Aandacht voor Leefwijzen en Aanleg, ABCD Amsterdam Born Children and their Development-onderzoek.

<sup>b</sup> Aantal of percentage van de vrouwen bekend met het foliumzuuradvies; 41 % van de vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond en 79 % van de vrouwen met een Nederlandse achtergrond waren bekend met het advies ten tijde van de eenmalige foliumzuurcampagne.

<sup>c</sup> Relatief veel hoogopgeleide deelnemers.

<sup>d</sup> Met niet-Nederlandse afkomst wordt bedoeld Marokkaanse, Turkse of Surinaamse afkomst.

<sup>e</sup> N.g. niet gemeten.

---

## 5.4 Aandeel van PMG-supplementen rond de conceptie

Hoeveel foliumzuur vrouwen rond de conceptie uit voeding binnenkrijgen, is niet bekend. Wel zijn er gegevens over het gebruik van PMG-supplementen in die periode (tabel 5.5). Zo blijkt bijvoorbeeld uit het EUROCAT-onderzoek onder vrouwen die zwanger willen worden dat in de periode 1998 tot en met 2000 slechts gemiddeld 36 procent van de vrouwen uit Noord-Nederland extra PMG gebruikte volgens de richtlijnen, dus 400 microgram extra vanaf minimaal vier weken voor tot en met acht weken na de conceptie. Dit ondanks het grote aantal geplande zwangerschappen in Nederland (circa 85 procent), een eenmalige mediacampagne in 1995/1996 en een actief overheidsbeleid voor foliumzuursuppletie.<sup>109,110</sup> Er zijn aanwijzingen dat dit percentage verder is toegenomen in de periode tot 2005.<sup>111,112</sup>

Onder vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of met een lage opleiding is het gebruik van PMG-supplementen lager dan onder hoogopgeleide vrouwen met een Nederlandse achtergrond.<sup>111,113-115</sup> Onderzoek naar de foliumzuurstatus bevestigt de rol van etniciteit bij het gebruik van PMG-supplementen. In het totaal had 13 procent van de vrouwen die deelnamen aan het *Amsterdam Born Children and their Development* onderzoek in het serum een foliumzuurgehalte dat lager was dan 10 nmol/l. Dit varieerde van 6 procent onder vrouwen met een Nederlandse achtergrond tot 20 à 35 procent onder vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond. Het verschil in foliumzuurstatus heeft voor een groot deel te maken met supplementgebruik. Onder de niet-gebruikers van een PMG-supplement was het percentage vrouwen met een onvoldoende foliumzuurstatus twee tot vijf maal hoger dan onder gebruikers.<sup>111</sup>

Ook vrouwen met een lage opleiding gebruiken minder vaak een supplement met PMG rond de conceptie dan vrouwen met een hoge opleiding. Dit verschil in gebruik is in de eerste 8 jaren na de mediacampagne sterk toegenomen.<sup>114,116</sup>

Concluderend: ruim driekwart van de niet-Nederlandse vrouwen en de helft van de Nederlandse vrouwen gebruikt geen PMG-supplement rond de conceptie of begint te laat. Ook is het gebruik lager onder vrouwen met een lage opleiding dan onder vrouwen met een hoge opleiding.

---

## 5.5 Gegevens over te hoge inname van PMG

De aanvaardbare bovengrens voor foliumzuur heeft uitsluitend betrekking op PMG. In de gegevens uit de derde voedselconsumptiepeiling (1997/98), het voe-

---

dingsstoffeninname-onderzoek onder jonge peuters (2002) en de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003) wordt geen onderscheid gemaakt tussen inname van foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen en de inname van PMG. Ook is er niet gecorrigeerd voor verschillen in biobeschikbaarheid (tabel 5.1). Tot 2003 waren er echter niet of nauwelijks met PMG verrijkte producten op de markt. Een uitzondering hierop is de opvolgmelk voor zuigelingen. De PMG-inname van zuigelingen die ongeveer een halve liter opvolgmelk per dag drinken, blijft onder de aanvaardbare bovengrens van inname van 200 microgram per dag. Desalniettemin lijken 0- en 1-jarige blanke kinderen uit de regio Nijmegen een foliumzuurgehalte van plasma te hebben dat ongeveer vier keer zo hoog is als dat van kinderen van 2 tot 19 jaar\*.<sup>96</sup> Deze gegevens moeten echter eerst worden bevestigd, omdat bij slechts zeven 0- en 1-jarigen het foliumzuurgehalte is gemeten. Verder zijn er aanwijzingen dat 10 procent van de 1 tot en met 3 jaar oude kinderen die een supplement met PMG gebruikt uit dat supplement meer PMG verkrijgt dan de aanvaardbare bovengrens van inname (tabel 5.4).<sup>108</sup>

Bij volwassenen die een PMG-supplement gebruiken, lijkt alleen op kleine schaal overschrijding van de aanvaardbare bovengrens plaats te vinden.<sup>87,108</sup> Hoe dat zit bij vrouwen die zwanger willen worden, is niet gerapporteerd.

Concluderend: er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van de inname van PMG uit supplementen frequent voorkomt onder de Nederlandse bevolking. Of dit ook geldt voor vrouwen die zwanger willen worden, is niet gerapporteerd. Het is onbekend in welke mate vrijwillig met PMG verrijkte producten bijdragen aan de PMG-inname van de Nederlandse bevolking.

---

## 5.6 Conclusie

In de afgelopen tien jaar is de foliumzuurinname van de Nederlandse bevolking met 3,5 procent gedaald, wat vooral het gevolg is van een afname in de consumptie van groente en fruit. Statusonderzoek geeft aan dat de voorziening van foliumzuur mogelijk onvoldoende is bij 8 tot 25 procent van de volwassenen en ouderen. De status van kinderen tot 19 jaar die slechts is onderzocht in één onderzoek lijkt goed. Het is voornamelijk onduidelijk of de onvoldoende folium-

---

\* Het gemiddelde foliumzuurgehalte van plasma was 79 nmol per liter, terwijl het gemiddelde gehalte van oudere kinderen varieerde van 24 nmol per liter in kinderen van 2-5 jaar tot 15 nmol per liter in jongeren van 11-19 jaar.<sup>96</sup>

---

zuurstatus bij een deel van de volwassen bevolking ook klinische problemen geeft.

Het juiste gebruik van extra PMG rond de conceptie is onvoldoende. Ruim driekwart van de niet-Nederlandse vrouwen en ongeveer de helft van de Nederlandse vrouwen gebruikt geen PMG-supplement rond de conceptie of begint te laat. Dit geldt ook voor ongeveer driekwart van de vrouwen met een lage opleiding.

Verder zijn er aanwijzingen dat een te hoge inname van PMG slechts sporadisch voorkomt bij jonge kinderen en volwassenen die een PMG-supplement gebruiken. Of dit ook voorkomt bij vrouwen die zwanger willen worden en daarom PMG gebruiken, is niet gerapporteerd.



---

## Effecten van foliumzuurbeleid in het buitenland

---

In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie de effecten van verschillende beleidsmaatregelen in het buitenland. Ook worden de plannen voor nieuwe beleidsmaatregelen rondom verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen in een aantal Europese landen, Australië en Nieuw-Zeeland beschreven.

---

### 6.1 Effecten van voorlichting op het gebruik van een PMG-supplement

Voorlichting kan het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie bevorderen, maar uiteraard alleen onder vrouwen met een geplande zwangerschap. Dit betekent dat in landen als de Verenigde Staten, Groot-Brittannië, Ierland, Australië en Nieuw-Zeeland, waar minder dan 50 procent van de zwangerschappen gepland is, de effectiviteit van voorlichting beperkter zal zijn dan in landen waar dat percentage hoger ligt.<sup>48,118-120</sup> In landen als Zweden en Noorwegen is bijvoorbeeld 80 procent van de zwangerschappen gepland.<sup>121</sup> Voorlichting kan daar dus meer effect sorteren.

Dit wil niet zeggen dat in deze landen het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie reeds optimaal is. Zo gebruikte in de periode 2000 tot en met 2003 in totaal 10 procent van de 22 500 Noorse vrouwen die deelnamen aan het *Norwegian Mother and Child* cohortonderzoek PMG-supplementen volgens de (Noorse) richtlijnen, dus vanaf minimaal een maand voor tot vier maanden na de conceptie. Dat terwijl 72 procent van de deelnemers op enige moment voor of tijdens de zwangerschap wel een voedingssupplement dat ondermeer PMG

---

bevatte gebruikte. De vrouwen die niet of te laat begonnen met het gebruiken van PMG-supplementen hadden vaker een lage opleiding of een ongeplande zwangerschap.<sup>121</sup>

Deze bevinding komt overeen met die uit andere onderzoeken, waarin de vrouwen die de aanbeveling niet opvolgden bovendien vaker jonger waren dan 25 of 19 jaar, een lage sociaaleconomische status hadden en niet uit het betreffende land afkomstig waren.<sup>122-125</sup> Het hoge percentage geplande zwangerschappen is voor Zweden een van de redenen om niet te kiezen voor verplichte verrijking, maar voor het actief benaderen van vrouwen die in aanmerking komen voor preconceptiezorg.

Concluderend: voorlichting kan het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie bevorderen bij vrouwen met een geplande zwangerschap. Vrouwen met een lage opleiding, lage sociaal-economische status of jonge leeftijd en vrouwen die niet uit het land afkomstig zijn zijn tot nu toe minder goed bereikt met voorlichting dan de andere vrouwen.

---

## **6.2 Effecten van vrijwillige verrijking van specifieke voedingsmiddelen**

In Europa is vrijwillige verrijking van specifieke voedingsmiddelen met PMG toegestaan. In een onderzoek onder 441 Ierse volwassenen bleek het gebruik van vrijwillig met PMG-verrijkte producten samen te hangen met een betere foliumzuurstatus. Een kwart van de deelnemers gebruikte geen met PMG-verrijkte producten, terwijl de mediaan van inname in het kwart dat deze producten het meest frequent gebruikte 208 microgram PMG per dag bedroeg, en de maximale inname 708 microgram PMG per dag was.<sup>126</sup>

Vrijwillige verrijking met PMG kan dus net zo effectief zijn als verplichte verrijking. Deze bevinding komt overeen met de bevinding dat het gebruik van verrijkte ontbijtgranen samenhangt met een betere foliumzuurstatus.<sup>127</sup> Er is echter geen garantie dat iedereen vrijwillig met PMG verrijkte producten gebruikt.

In verschillende landen buiten Europa, zoals de Verenigde Staten en Canada, is vrijwillige verrijking toegestaan in combinatie met verplichte verrijking. Dat roept onder meer de vraag op wat dit betekent voor de foliumzuurstatus van kinderen. Daarover zijn in veel gevallen geen gegevens beschikbaar.

Wel is berekend dat door de combinatie van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met vrijwillige verrijking van specifieke voedingsmiddelen 9 procent van de 2 en 3 jaar oude kinderen in Australië een inname van PMG zal hebben die boven de aanvaardbare bovengrens ligt. Hierbij is dan nog geen rekening gehouden met de inname van PMG uit supplementen. Welke mate van over-

---

schrijding plaatsvindt is echter niet vermeld. Wel staat beschreven dat geen enkel kind in de buurt komt van een inname die vijf keer zo hoog is als de aanvaardbare bovengrens, wat de veiligheidsfactor is bij het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens. In het rapport hierover wordt gesteld dat de overschrijding ongewenst is, maar zeer waarschijnlijk geen risico met zich meebrengt, gezien de grote veiligheidsmarge die bij het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens is gehanteerd.<sup>120,128</sup>

In Groot-Brittannië en Duitsland is daarentegen gesteld dat verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen alleen geïntroduceerd zou mogen worden als vrijwillige verrijking van specifieke producten aan banden werd gelegd.<sup>48,129</sup> Dit omdat anders vooral kinderen het risico lopen op een inname boven de aanvaardbare bovengrens.

Hierbij stelt het Duitse Nationale Instituut voor Risicobeoordeling dat het maskeren van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie – waarop de aanvaardbare bovengrens is gebaseerd – minder relevant is voor kinderen en tieners dan voor volwassenen. Omdat de aanvaardbare bovengrenzen voor kinderen en tieners zijn afgeleid van die van volwassenen, zijn ze minder geschikt om het risico op een negatief effect te bepalen. Aan de andere kant zijn er nauwelijks gegevens beschikbaar om de langetermijneffecten van PMG voor kinderen te bepalen.<sup>130</sup>

In Groot-Brittannië is er nog een andere reden om geen combinatie van vrijwillige en verplichte verrijking te adviseren, namelijk de suggestie dat een hoge dosis PMG de transformatie van een goedaardig in een kwaadaardig gezwel kan versnellen.<sup>131</sup> In Duitsland is geconcludeerd dat het maximale niveau van vrijwillige verrijking 100 microgram PMG per portie zou moeten bedragen.

Concluderend: gebruik van specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte producten kan de foliumzuurstatus verbeteren. Er is echter geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze producten gebruiken. De combinatie van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met vrijwillige verrijking van specifieke producten kan – los van eventueel supplementgebruik – leiden tot een te hoge inname van PMG vooral door jonge kinderen.

---

### **6.3 Effecten van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen**

Wereldwijd hebben ruim vijftig landen de verrijking van basisvoedingsmiddelen met foliumzuur verplicht gesteld. De Verenigde Staten en Canada waren de eerste met een verplichte verrijking van graanproducten met foliumzuur, gevolgd door vooral Zuid-Amerikaanse en Afrikaanse landen.<sup>119,132</sup> Vrouwen die zwanger hopen te worden, krijgen via verrijkte voedingsmiddelen 17 (Canada)<sup>133</sup> tot 48

---

procent (Verenigde Staten)<sup>134</sup> binnen van de 400 microgram extra PMG die hen wordt aanbevolen. Zowel in Canada als in de Verenigde Staten krijgen zij daarom het advies een PMG-supplement te gebruiken, eventueel in combinatie met een verandering in voedingsgewoonten.

---

### 6.3.1 *Afname van het aantal neurale buisdefecten*

In een beschrijvend epidemiologisch onderzoek is de effectiviteit van verschillende beleidsmaatregelen op het optreden van neurale buisdefecten tot 2003 onderzocht. Voorafgaand aan de introductie van de beleidsmaatregelen bestond er in nagenoeg alle landen een dalende trend in het optreden van een neurale buisdefect. In landen waar alleen het advies werd gegeven om PMG-supplementen in te nemen rond de conceptie of waar alleen vrijwillige verrijking van specifieke voedingsmiddelen was toegestaan, zet deze trend zich onveranderd voort. In landen waar verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG verplicht is gesteld is het optreden van een neurale buisdefect daarentegen lager dan verwacht op basis van de trend.<sup>135</sup>

Volgens berekeningen van het Amerikaanse Centers for Disease Control hangt de introductie van verplichte verrijking samen met een 27 procent lager risico op een kind met een neurale buisdefect (tabel 6.1).<sup>136</sup> Een combinatie van de gegevens van 21 Amerikaanse, populatiegebaseerde registraties van aangeboren afwijkingen wijst uit dat het aantal nieuwe gevallen van spina bifida sinds de introductie van verplichte verrijking duidelijk is afgenomen: onder de zwarte bevolking met 19 procent, onder de blanke bevolking met 34 procent en onder de *Hispanic* bevolking met 36 procent.<sup>137</sup> Het verschil tussen bevolkingsgroepen zou deels kunnen worden verklaard door het feit dat zwarte vrouwen een lagere inname van foliumzuur uit de voeding hebben dan blanke of *Hispanic* vrouwen.<sup>138</sup>

Volgens de *Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations* bedroeg de afname in Chili 51 procent (minimaal 27% en maximaal 66%). Ook was er in zowel de Verenigde Staten als Chili een afname in het aantal nieuwe gevallen van anencefalie, al was die iets minder sterk dan de afname in het aantal gevallen van spina bifida.<sup>137,139</sup>

Tabel 6.1 Vergelijking van het optreden van een neurale buisdefect voor en na de introductie van verplichte verrijking.<sup>a,b</sup>

Land en soort verrijking	Tijdstip ten opzichte van invoering verplichte verrijking	Optreden van een neurale buisdefect	
		Incidentie (per 10 000 geborenen) <sup>c</sup>	Afname in het risico na verrijking (%) <sup>d</sup>
VERENIGDE STATEN <sup>136</sup>	Voor	10,6	
Verplicht: 140 microgram PMG/100 g graan na productie	Na	7,6	27
CANADA			
Verplicht: 150 mcg PMG/100 g wit meel, 200 mcg PMG/100 g verrijkte pasta	Voor	15,8	
	Na	8,6	46
Ontario <sup>142</sup>	Voor	11,3	
	Na	5,8	51
Nova Scotia <sup>143</sup>	Voor	25,8	
	Na	11,7	54
Quebec <sup>141</sup>	Voor	18,9	
	Na	12,8	32
Newfoundland <sup>133</sup>	Voor	43,6	
	Na	9,6	78
CHILI <sup>139</sup>	Voor	17,5 <sup>e</sup>	
Verplicht: 220 mcg PMG/100 g meel	Na	8,0 <sup>e</sup>	47 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Gebaseerd op tabellen 1 en 28 uit *Folate and disease prevention* 2006.<sup>48</sup>

<sup>b</sup> In Nederland was de prevalentie in de periode 1995-1998 11,9 kinderen per 10 000 levend en dood geboren kinderen en gekozen zwangerschapsbeëindigingen.<sup>144</sup>

<sup>c</sup> Omvat levend- en doodgeborenen, prenataal gediagnosticeerde gevallen en gekozen zwangerschapsbeëindigingen tenzij anders vermeld.

<sup>d</sup> De afname in het risico komt niet altijd overeen met de getallen in de middelste kolom, omdat het percentage soms een gemiddelde is van de aparte afnamen in risico op nieuwgeborenen met spini bifida en met anencefalie.

<sup>e</sup> Levend- en doodgeborenen, zonder prenataal gediagnosticeerde gevallen en gekozen zwangerschapsbeëindigingen.

Ook in Canada is het optreden van een neurale buisdefect afgenomen sinds de introductie van verplichte verrijking. Een analyse waarbij gegevens van geboorteregistraties uit zeven Canadese provincies zijn samengevoegd, geeft aan dat sinds de invoering van verplichte verrijking het optreden van een neurale buisdefect met 46 procent is afgenomen (95 % betrouwbaarheidsinterval 40-51%).<sup>140</sup> De afname varieert per regio van 32 procent in Quebec tot 78 procent in Newfoundland.<sup>133,141-143</sup>

Tabel 6.2 Effecten van verplichte verrijking met PMG op de maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie.

Onderzoek	Uitkomst	N	Invoering verrijking			P-waarde
			Voor	Tijdens	Na	
<i>Veterans Affairs Medical Center</i> <sup>145</sup>						
	% patiënten met een onvoldoende tot voldoende vitamine B <sub>12</sub> status zonder bloedarmoede <sup>a</sup>	1573	39 %	45 %	38 %	0,96
<i>Rush University Medical Center</i> <sup>146</sup>						
	% patiënten met een onvoldoende tot voldoende vitamine B <sub>12</sub> status zonder megaloblastaire cellen <sup>a</sup>	633 <sup>b</sup>	70 %	85 %	87 %	<0,001
65-plussers in Newfoundland <sup>133</sup>						
	Serum vitamine B <sub>12</sub> (pmol/l)	N	Voor	N	Na	P-waarde
		202	183	186	216	<0,001
	Plasma methylmalonzuur (micromol/l)	202	0,24	186	0,26	0,229

<sup>a</sup> Een onvoldoende tot voldoende vitamine B<sub>12</sub> status is gedefinieerd als een cobalaminegehalte van serum lager dan 258 pmol per liter.

<sup>b</sup> N voor verrijking = 86, N tijdens = 138 en N na = 409.

<sup>c</sup> Bloedwaarden die indicatief zijn voor bloedarmoede – haemoglobinegehalte en het gemiddelde corpusculaire volume – zijn nagenoeg gelijk gebleven. Exacte getallen worden niet gerapporteerd.

### 6.3.2 Misschien meer maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie

In eerste instantie waren er geen aanwijzingen dat de verhoogde foliumzuuriname als gevolg van de verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen ertoe heeft geleid dat vaker dan voorheen een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie gemaskeerd bleef. Zo was in een onderzoek onder alle patiënten in het *Veterans Affairs Medical Center* bij wie in de periode tussen 1992 en 2000 een vitamine B<sub>12</sub> bepaling is uitgevoerd, er geen duidelijke verandering in het percentage patiënten met een onvoldoende tot voldoende vitamine B<sub>12</sub> status zonder megaloblastaire bloedarmoede (tabel 6.2).<sup>145</sup>

Verder is onder 65-plussers uit Newfoundland in de drie jaar na het verplicht worden van de foliumzuurverrijking (1998-2001) het vitamine B<sub>12</sub> gehalte van serum verbeterd. Ook zijn het methylmalonzuurgehalte van serum en de bloedwaarden die indicatief zijn voor bloedarmoede nagenoeg gelijk gebleven\*. De 65-plussers in dit onderzoek gebruikten geen vitaminepreparaten.<sup>133</sup>

In een onderzoek van recentere datum werd echter gevonden dat in de Verenigde Staten het aantal personen met een onvoldoende tot voldoende vitamine B<sub>12</sub> status zonder megaloblastaire cellen is toegenomen van 70 procent voor de invoering van verplichte verrijking tot 87 procent na de invoering van verplichte verrijking.<sup>146</sup> Ook zijn er aanwijzingen dat de enzymatische functies van vitamine B<sub>12</sub> afnemen bij een hoger foliumzuurgehalte van plasma in personen met een

\* Het haemoglobinegehalte en het gemiddelde volume van de rode bloedcel.

onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status\*, terwijl ze juist toenemen in personen met een voldoende vitamine B<sub>12</sub> status.<sup>147</sup>

---

### 6.3.3 Meer overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname

In de Verenigde Staten zijn er sinds de verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen meer volwassenen met een inname van PMG boven de aanvaardbare bovengrens van 1 milligram per dag. Dit geldt vooral voor mensen die tevens een PMG-supplement gebruiken (tabel 6.3).<sup>133,134,138,148</sup>

Onder de volwassen deelnemers aan het *Framingham Offspring Cohort* onderzoek nam bijvoorbeeld het aantal supplementgebruikers met een te hoge PMG inname toe van 1 procent voor, tot 11 procent na de introductie van verplichte verrijking. Verder kwam voor de introductie van verplichte verrijking de combinatie van een te hoge inname van PMG met een onvoldoende tot voldoende vitamine B<sub>12</sub> status niet voor\*\*. Na de introductie kwam deze combinatie voor bij 3 (1,8%) van de 160 deelnemers die supplementen gebruikten.<sup>134</sup> Van de vrouwelijke deelnemers van de *National Health and Nutrition Examination Surveys* die wel in de vruchtbare leeftijd maar niet zwanger waren, had 5,5 procent een te hoge PMG-inname (meer dan 1 milligram PMG per dag) uit verrijkte voeding en supplementen samen, en 0,9 procent een te hoge PMG inname uit enkel verrijkte voedingsmiddelen.<sup>138</sup>

De commissie is niet op de hoogte van innamegegevens van kinderen. Wel nam het percentage 4 tot 11 jaar oude kinderen met een relatief hoog\*\*\* foliumzuurgehalte van serum toe van 5 procent in 1988 tot en met 1994 tot 42 procent in 1999 tot en met 2000.<sup>149</sup> Het percentage ouderen met een relatief hoog foliumzuurgehalte van serum nam toe van 7 tot 38 procent.<sup>150</sup> Tussen 2001 en 2004 zijn deze percentages gedaald tot 19 procent in kinderen en 32 procent in ouderen. In dit onderzoek is echter een willekeurige grenswaarde van 45,4 nmol per liter gebruikt voor het definiëren van een relatief hoog foliumzuurgehalte van serum.<sup>149</sup>

---

\* Een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status is gedefinieerd als een cobalaminegehalte van serum van maximaal 148 pmol per liter.

\*\* Een onvoldoende tot voldoende vitamine B<sub>12</sub> status is gedefinieerd als een cobalaminegehalte van plasma lager dan 258 pmol per liter.

\*\*\* Een hoog foliumzuurgehalte is gedefinieerd als een foliumzuurgehalte van serum minstens 45,4 nmol per liter. Deze willekeurige grenswaarde is de hoogste concentratie foliumzuur die door het Bio-Rad Quantaphase II assay in onverdunde monsters kan worden bepaald.

---

Tabel 6.3 Effect van verplichte verrijking met PMG op het percentage personen met een te hoge PMG inname of status.

Onderzoek	Onderzochte populatie	% met PMG-inname > 1 mg/dag				P-waarde
		N	Voor	N	Na	
<i>Framingham Offspring Cohort</i> <sup>134</sup>						
	30-80 jaar geen B-vitamine supplementgebruikers	389	0,4	389	0,2	n.s.
	30-80 jaar B-vitamine supplementgebruikers	160	1,3	160	11,3	P<0,001
<i>NHANES</i> <sup>a,b,148</sup>						
	65+ mannen blank	n.b. <sup>c</sup>	2	n.b.	4	P<0,05
	65+ mannen zwart	n.b.	1	n.b.	3	P<0,05
	65+ mannen van Mexicaans-Amerikaanse afkomst	n.b.	6	n.b.	2	P<0,1
	65+ vrouwen blank	n.b.	2	n.b.	4	P<0,01
	65+ vrouwen zwart	n.b.	1	n.b.	1	P>0,1
	65+ vrouwen van Mexicaans-Amerikaanse afkomst	n.b.	4	n.b.	1	P<0,1
<i>NHANES</i> <sup>a,138</sup>						
	15-34 jaar vrouwen	n.b.	n.b.	1095	7,0 <sup>d</sup>	n.b.
	35-49 jaar vrouwen	n.b.	n.b.	590	4,2 <sup>d</sup>	n.b.
Newfoundland <sup>133</sup>						
	19-44 jarige vrouwen, geen supplementgebruikers	233	0	204	0	n.b.
	65+ jaar mannen, geen supplementgebruikers	202	0	186	0	n.b.
Onderzoek	Onderzochte populatie	% met serum foliumzuur > 45 nmol/l <sup>e</sup>				RR (95%-bti) <sup>f</sup>
		N	Voor	N	Na	
Ontario en British Columbia <sup>151</sup>						
	65+ jaar vrouwen met een onvoldoende vitamine B <sub>12</sub> status	4572	0,1	11092	0,6	RR=7 (2,6-19,2)
<i>NHANES</i> <sup>a</sup> III en 1999-2000 <sup>149,150</sup>						
	3-5 jaar kinderen	1742	7	361	43	n.b.
	4-11 jaar kinderen	4627	5	1131	42	P<0,001
	60+ jaar ouderen	5051	7	1487	38	P<0,001
<sup>a</sup>	<i>National Health and Nutrition Examination Survey.</i>					
<sup>b</sup>	Dit percentage vormt mogelijk een onderschatting omdat het foliumzuurgehalte van serum en rode bloedcellen meer is gestegen dan verwacht op basis van de innamegegevens. <sup>152</sup>					
<sup>c</sup>	N.b. niet bepaald.					
<sup>d</sup>	1,5 % van de 15-34 jarige vrouwen en 0,2 % van de 35-49 jarige vrouwen had een te hoge PMG inname uit enkel verrijkte voedingsmiddelen.					
<sup>e</sup>	45,4 nmol per liter is een willekeurige grenswaarde voor het definiëren van een relatief hoog foliumzuurgehalte van serum.					
<sup>f</sup>	bti betrouwbaarheidsinterval.					

#### 6.3.4 Hoeveelheid ongemetaboliseerd PMG in het bloed

Ongemetaboliseerd PMG is in het bloed gedetecteerd bij orale doses van minimaal 260 microgram PMG.<sup>48</sup> Het komt niet in het bloed voor bij lagere doses of wanneer alleen foliumzuur dat van nature in de voeding zit wordt gegeten. Zo lag in een onderzoek waarin proefpersonen gedurende vijf dagen met PMG verrijkt brood en ontbijtgranen gebruikten, de drempelwaarde van PMG-inname waarbij

ongemetaboliseerd PMG in het serum verscheen op 266 microgram PMG per maaltijd.<sup>65</sup> In een ander onderzoek werd, nadat personen gedurende veertien weken dagelijks een supplement met 400 microgram PMG hadden ingenomen, zes uur na de dagelijkse inname van het supplement ongemetaboliseerd PMG in het serum gemeten. Dit was ook het geval wanneer de personen 400 microgram PMG per dag via verrijkt brood innamen, maar niet wanneer ze lagere doses van 200 of 100 microgram PMG per dag via verrijkt brood consumeerden.<sup>153</sup> In een dwarsdoorsnede onderzoek onder Amerikaanse postmenopausale vrouwen kwam ongemetaboliseerd PMG in het plasma voor in 78 procent van de vrouwen.<sup>66</sup> Wat de betekenis is van de aanwezigheid van ongemetaboliseerd PMG in het bloed voor het lichaam is onbekend.

---

### 6.3.5 *Risico van oververrijking*

Een groot deel van de verrijkte producten in de Verenigde Staten blijkt meer PMG te bevatten dan wettelijk vereist is, waardoor de inname van PMG meer is toegenomen dan vooraf is berekend. Bij ontbijtgranen kwam het PMG-gehalte soms overeen met wat op het etiket stond, maar vaak was het ook ruim drie maal zo hoog. Bij de helft van de ontbijtgranen was het gehalte PMG anderhalf keer zo hoog als wat op het etiket stond.<sup>154</sup> Met oververrijking willen producenten een eventueel PMG-verlies tijdens opslag compenseren. Zo kan ervoor worden gezorgd dat het foliumzuurgehalte van producten aan het eind van de houdbaarheidsperiode nog steeds overeenkomt met de hoeveelheid op het etiket. Door oververrijking is de inname van PMG in Verenigde Staten verdubbeld – 190 tot 240 microgram PMG per dag – in vergelijking met wat vooraf was berekend – 100 microgram PMG per dag\*.<sup>134,155</sup> Wel zijn er aanwijzingen dat oververrijking sinds 2001 is afgenomen.<sup>156</sup>

---

### 6.3.6 *Gevolgen van verrijking*

In landen waar verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG is ingevoerd, lijkt een duidelijk winstpunt zich af te tekenen: de invoering van verplichte verrijking hangt samen met een 30 tot 50 procent minder vaak optreden van een neurale buisdefect. In deze landen zijn er geen sterke aanwijzingen voor nadelige gevolgen van verplichte verrijking met PMG.

---

\* De NHANES onderzoeken geven weliswaar aan dat de inname slechts met 76 tot 100 microgram foliumzuur is toegenomen, maar dit is waarschijnlijk een onderschatting omdat bloedwaarden een ander beeld laten zien. Sinds de verrijking is namelijk het foliumzuurgehalte van plasma 136 % en dat van rode bloedcellen 57 % hoger dan voor de verrijking. {Bentley, 2006 152 /id;Dietrich, 2005 146 /id.}

---

Ten aanzien van de vraag of de verhoogde foliumzuurinname als gevolg van de verplichte verrijking heeft geleid tot een frequentere maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zijn de onderzoeken niet eenduidig. Sommige vinden geen veranderingen, terwijl andere een toename vinden. Wel lopen sinds de introductie van verplichte verrijking vooral volwassenen die een PMG-supplement gebruiken het risico op een te hoge inname van PMG. Te meer omdat door oververrijking van producten de inname van PMG in met name de Verenigde Staten toch al onbedoeld hoger is geworden dan vooraf berekend.

Er zijn overigens aanwijzingen dat volwassenen die geen supplement gebruiken in de meeste gevallen onder de aanvaardbare bovengrens van inname blijven. Welk percentage van de kinderen jonger dan 15 jaar in deze landen een te hoge inname van PMG heeft, is onvoldoende onderzocht. Hoe ongezond het voor hen is om teveel PMG binnen te krijgen, is nog de vraag. Orale doses van 260 microgram PMG per dag leiden tot de aanwezigheid van ongemetaboliseerd PMG in het bloed.

---

## **6.4 Plannen voor de introductie van verplichte verrijking in Europa en daarbuiten**

---

### **6.4.1 *Ierland***

Ierland heeft als eerste Europese land de verrijking van brood met PMG verplicht gesteld. Hierbij volgt de regering het advies van Ierland's National Committee on Folic Acid Fortification. Dit comité adviseert bij de invoering van verplichte verrijking een beperkt aantal minder vaak gebruikte broodproducten en meel dat via de detailhandel wordt verkocht uit te sluiten van verrijking. Het voorgestelde verrijkingsniveau is 120 microgram PMG per 100 g brood. Dit niveau van verrijking voorziet slechts in een deel van de behoefte aan foliumzuur van vrouwen rondom de conceptie. Daarom is verder het advies in samenwerking met alle belanghebbenden een nationale campagne op te zetten om de kennis over het belang van extra PMG rond de conceptie bij de Ierse bevolking op peil te houden. Ook adviseert de Ierse commissie om het effect van de verplichte verrijking met PMG op de inname van foliumzuur uit de voeding, de foliumzuurstatus, het optreden van een neurale buisdefect en andere aangeboren afwijkingen te monitoren. Wat betreft vrijwillig met PMG te verrijken producten verwijst de commissie naar de Europese discussie over de minimale en maximale niveaus van toevoeging van PMG aan voedingsmiddelen en supplementen.<sup>119</sup>

De Britse Food Standards Agency heeft in 2007 de Britse regering geadviseerd om de verrijking van brood of meel met PMG verplicht te stellen. De verplichte verrijking zal naar verwachting het optreden van een neurale buisdefect doen afnemen en de foliumzuurinnname van de algemene bevolking verbeteren. Onderdeel van het advies zijn het beperken van vrijwillige verrijking van specifieke producten en het geven van duidelijke voorlichting over het gebruik van PMG-supplementen. Dit moet te hoge inname van PMG helpen voorkómen.

Hierbij staat vermeld dat deze aanbeveling in lijn is met het advies van de Britse Committee on Carcinogenicity om een voorzorgsbenadering te hanteren bij de overweging om verplichte verrijking in te voeren.<sup>131</sup> Dit advies is gegeven naar aanleiding van nieuwe publicaties over de mogelijke relatie tussen een hoge inname van PMG en een verhoogd risico dat kanker in de dikke darm ontstaat.<sup>157</sup> In oktober 2007 hebben Britse ministers gevraagd of de Scientific Advisory Committee on Nutrition nieuwe publicaties over de relatie tussen foliumzuurverrijking en het risico op dikkedarmkanker wil beoordelen.<sup>61,64</sup> Ten tijde van het opstellen van dit advies was nog niet duidelijk wat het oordeel van de commissie is en of PMG wordt toegevoegd aan brood of meel.

De Britse aanbeveling is onder meer gebaseerd op een rapport van de Scientific Advisory Committee on Nutrition en een publieke raadpleging.<sup>158</sup> Het rapport van de Britse Scientific Advisory Committee on Nutrition stelt dat verrijking van meel met PMG verplicht kan worden gesteld onder twee voorwaarden. De eerste is dat de regering maatregelen moet nemen om de inname van PMG uit specifieke, vrijwillig verrijkte voedingsmiddelen te verlagen. Het doel hiervan is om het aantal mensen met een inname boven de aanvaardbare bovengrens niet te laten toenemen. De tweede voorwaarde is dat de regering moet monitoren of een langdurige inname van PMG boven de aanvaardbare bovengrens negatieve gezondheidseffecten oplevert zoals neurologische schade, hart- en vaatziekten en kanker. Verder stelt de Britse commissie dat er goed moet worden nagedacht over hoe oververrijking met PMG kan worden beperkt. Ook adviseert zij de mogelijke positieve en negatieve effecten van foliumzuurverrijking over vijf jaar te evalueren.

De Scientific Advisory Committee on Nutrition is verder van mening dat ook bij verplichte verrijking van meel met PMG vrouwen rond de conceptie nog steeds 400 microgram PMG per dag extra zouden moeten gebruiken. De Britse commissie schat dat wanneer er geen vrijwillig met PMG verrijkte producten op de markt zijn en de mate van oververrijking met PMG beperkt is, het optimale

---

niveau van verrijking van meel 300 microgram PMG per 100 g is (dit komt overeen met 225 microgram per 100 gram meel in het eindproduct). In dit geval zal 0,2 procent van de bevolking een te hoge inname hebben. Hiervan bestaat iets meer dan de helft (72 000) uit kinderen tussen 4 en 10 jaar oud. Dit percentage is overigens lager dan het huidige, omdat er vanuit is gegaan dat vrijwillige verrijking met PMG aanzienlijk beperkt wordt. Bij hogere doses zou het risico op een kind met een neurale buisdefect verder afnemen, maar zou tegelijkertijd het aantal mensen en met name kinderen van 4 tot 10 jaar toenemen dat een inname heeft die hoger is dan de aanvaardbare bovengrens. De Britse commissie adviseert verrijking met PMG te verplichten. Het uiteindelijke niveau en het soort producten laat men afhangen van onder meer het gebruik van vitaminesupplementen en van de mate waarin oververrijking en vrijwillig met PMG verrijkte producten kunnen worden beperkt.<sup>48</sup>

In tabel 6.4 staat een overzicht van de voor- en nadelen van verschillende verrijkingstrategieën voor de Britse bevolking. Verder staan in het advies van de Britse commissie in detail de kosten per maatregel beschreven, die zijn berekend op basis van DALY's veroorzaakt door een neurale buisdefect, productiekosten en besparingen in de gezondheidszorg\*.<sup>159</sup> Zo is berekend dat het Britse netto voordeel €20,1 miljoen (13,7 miljoen Britse ponden) per jaar is wanneer verplicht wordt verrijkt met 300 microgram PMG per 100 g meel, zonder dat er ook vrijwillig met PMG verrijkte producten beschikbaar zijn en €18,5 miljoen (12,6 miljoen Britse ponden) wanneer volkoren meel niet verplicht wordt verrijkt. Deze schattingen zijn gebaseerd op de meest pessimistische schatting van het aantal kinderen met een neurale buisdefect dat dan kan worden voorkomen.<sup>160</sup>

---

#### 6.4.3 Duitsland

Het Duitse Nationale Instituut voor Risicobeoordeling adviseert dat, mocht Duitsland overgaan tot verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG, de vrijwillige verrijking van andere, specifieke voedingsmiddelen beperkt moet blijven tot een maximum van 100 microgram PMG per portie. Zo zou een te hoge inname van PMG door de bevolking en met name door kinderen kunnen worden voorkomen. Verder adviseert het instituut om de verrijking van frisdranken met PMG te verbieden. De verplichte verrijking heeft tot doel de foliumzuurvoorziening van de hele bevolking te verbeteren, en niet alleen die van vrouwen die zwanger willen worden. Het instituut stelt dat verplichte verrijking niet volledig in de behoefte van vrouwen rond de conceptie kan voorzien.

---

\* Bij de berekeningen is verondersteld dat 1 DALY overeenkomt met ruim €44 000 (30 000 Britse ponden).

---

Tabel 6.4 Samenvatting van de voor- en nadelen voor de Britse bevolking van de verrijking van meel met PMG. Tussen haakjes staan de effecten wanneer er vanuit wordt gegaan dat alleen witmeel wordt verrijkt en volkorenmeel niet wordt verrijkt.<sup>159</sup>

Verrijkingniveau microgram PMG per 100 g meel voor bewerking (na bewerking)	Geschatte aantal voorkómen kinderen met een neurale buisdefect per jaar	Geschatte aantal 65+'ers met een onvoldoende vitamine B <sub>12</sub> status en een inname van > 1 mg PMG per dag	Geschatte aantal personen dat de aanvaardbare bovengrens van PMG overschrijdt.
Omvat zowel foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt als PMG uit vrijwillig verrijkte voedingsmiddelen en supplementen.			
0 (0)	-	900	127 000
100 (75)	47-99 (42-93)	1700	241 000 (225 000)
200 (150)	91-198 (82-180)	2800 (2000)	460 000 (404 000)
300 (225)	126-285 (114-261)	3300 (2500)	907 000 (773 000)
450 (338)	175-378 (163-369)	9000 (6300)	2 535 000 (2 200 000)
Vrijwillige verrijking met PMG is uitgesloten. Omvat alleen foliumzuur dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt en PMG uit supplementen.			
0 (0)	-70	800	18 000
100 (75)	-7 (-14)	800	38 000
200 (150)	42-90 (35-63)	900	52 000
300 (225)	84-189 (77-162)	900	119 000 (115 000)
450 (338)	140-315 (126-279)	1400 (900)	660 000 (559 000)

Daarom wordt hen geadviseerd een PMG-supplement te gebruiken van voor de conceptie tot en met de eerste drie maanden van de zwangerschap.<sup>129</sup>

Het advies van het Nationale Instituut voor Risicobeoordeling is gebaseerd op een onderzoek naar de effecten van suppletie en verschillende verrijkingstrategieën op de foliumzuurinname van Duitse kinderen en volwassenen.<sup>130</sup> Dit onderzoek concludeert dat het onvoldoende is om alleen vrouwen te adviseren rond de conceptie een supplement met PMG te gebruiken, omdat ongeveer de helft van de zwangerschappen in Duitsland ongepland is. In deze gevallen kan dus per definitie niet tijdig met foliumzuur-suppletie worden begonnen.

Een tweede optie om de inname van PMG te verhogen, is het gebruik van gedeeltelijk verrijkt meel. Echter, er is in dit geval geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd het meel ook daadwerkelijk zullen gebruiken. Hierdoor is het onzeker of ook hun foliumzuurstatus zal verbeteren.

Een derde optie is de verplichte verrijking van meel met PMG. Hiermee worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd zeker bereikt. In het onderzoek is berekend dat bij een verrijking van 150 microgram PMG per 100 g meel de foliumzuurstatus van de Duitse bevolking duidelijk zal worden verbeterd, zonder dat een groot deel van de bevolking een inname krijgt boven de aanvaardbare bovengrens. Maar verplichte verrijking kan alleen worden geïntroduceerd wanneer specifieke, vrijwillig met PMG-verrijkte producten niet meer dan 100 microgram PMG per portie bevatten en frisdranken niet mogen worden verrijkt. Het onder-

zoek levert namelijk aanwijzingen dat de combinatie van verplichte verrijking met een hoog niveau van vrijwillige verrijking (200 microgram PMG per 100 g) vaker tot een overschrijding van de aanvaardbare bovengrens voor kinderen en volwassenen leidt dan de combinatie met een laag niveau van vrijwillige verrijking (100 microgram per 100 g). Verder zijn er bij kinderen aanwijzingen dat specifieke, vrijwillig verrijkte producten (200 microgram PMG per 100 g) een grotere bijdrage leveren aan het overschrijden van de aanvaardbare bovengrens van inname dan verplicht verrijkte basisvoedingsmiddelen.<sup>150</sup>

---

#### 6.4.4 *Australië en Nieuw-Zeeland*

Australië en Nieuw-Zeeland hebben ten tijde van het opstellen van dit advies besloten over te gaan tot verplichte verrijking met PMG van meel dat is bestemd voor het bakken van brood. Dit betekent dat Australië en Nieuw-Zeeland in 2008 verplichte verrijking met 200 tot 300 microgram PMG per 100 gram meel, bestemd voor het bakken van brood, zullen introduceren. Daarbij wordt een overgangsperiode van twee jaar ingesteld.<sup>161</sup> De reeds toegestane vrijwillige verrijking van specifieke producten met PMG blijft gehandhaafd.<sup>120,162</sup>

Er is berekend dat bij dit niveau van verrijking de positieve gezondheidseffecten duidelijk groter zijn dan de kosten. Bij deze berekening zijn de voordelen van het voorkómen van kinderen met een neurale buisdefect afgewogen tegen de kosten die verplichte verrijking met zich meebrengt. Wanneer PMG wordt toegevoegd aan meel bestemd voor brood, dan zijn de netto voordelen van het voorkómen van levend- en doodgeboren kinderen met een neurale buisdefect in Australië €64 miljoen per jaar (\$122 miljoen per jaar) en in Nieuw-Zeeland €25 miljoen per jaar (\$ 41 miljoen per jaar). De netto voordelen liggen lager wanneer alleen wordt gerekend met het aantal levendgeboren kinderen met een neurale buisdefect en wanneer PMG in een later stadium van het broodbakproces wordt toegevoegd\*.

Met deze verplichte verrijking zal 9 procent van de 2 en 3 jaar oude kinderen in Australië een inname van PMG boven de aanvaardbare bovengrens van inname hebben. Hierbij is rekening gehouden met de inname van PMG uit specifieke, vrijwillig verrijkte producten, maar niet met die uit supplementen. Welke mate van overschrijding plaats vindt is niet vermeld.<sup>120,128</sup>

---

\* Wanneer in scenarioberekeningen voor Nieuw-Zeeland de voordelen van het voorkomen van abortussen en doodgeborenen niet worden meegenomen en de ondergrens van het effect van foliumzuur op het voorkomen van neurale buisdefecten wel, zouden de kosten €1 miljoen per jaar (\$ 2 miljoen per jaar) groter zijn dan de voordelen.

---

---

## 6.5 Conclusie

Voorlichting kan het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie bevorderen, maar alleen bij vrouwen die hun zwangerschap gepland hebben. Vrouwen met een lage opleiding of met een lage sociaal-economische status, jonge vrouwen en vrouwen die oorspronkelijk uit een ander land afkomstig zijn, zijn minder goed bereikt met voorlichting dan andere vrouwen.

Specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte producten kunnen de foliumzuurstatus verbeteren, maar er is geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze producten gebruiken. Dat ligt anders bij verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen: die zullen deze groep wel bereiken, en dus ook de foliumzuurstatus kunnen verbeteren, waardoor het risico op een kind met een neurale buisdefect afneemt.

Er zijn aanwijzingen dat de introductie van verplichte verrijking met PMG in de Verenigde Staten, Canada en Chili – landen met een relatief hoog percentage ongeplande zwangerschappen – gepaard is gegaan met een afname van gemiddeld 30 tot 50 procent in het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus.

Of de prevalentie van gemaskeerde vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie in de Verenigde Staten door het verplicht stellen van verrijking met PMG is toegenomen, is onzeker. Onder volwassenen en ouderen komt desalniettemin een te hoge inname van PMG vaker voor, vooral onder supplementgebruikers. Of de inname van PMG door kinderen in landen met verplichte verrijking de aanvaardbare bovengrens overschrijdt is onduidelijk.

Scenarioberekeningen suggereren dat kinderen een grotere kans hebben op een te hoge inname van PMG uit verrijkte producten dan volwassenen (tabel 6.5). Daarom is in een aantal landen geadviseerd om eventuele invoering van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG te combineren met een beperking van vrijwillige verrijking van specifieke producten met PMG (Groot-Brittannië en Duitsland). Verder kan de grote mate van oververrijking aan een te hoge inname van PMG bijdragen. In de Verenigde Staten is door oververrijking de inname van PMG verdubbeld in vergelijking met wat vooraf was bekend.

In Europa heeft Ierland verrijking van brood met PMG verplicht gesteld, waarbij een aantal broodsoorten niet zal worden verrijkt. In Groot-Brittannië heeft de Food Standards Agency eveneens geadviseerd verrijking met PMG verplicht te stellen.

Tabel 6.5 Overzicht van bewijskracht van de effecten van buitenlandse beleidsmaatregelen (zie bijlage C voor een beschrijving van de indeling en codes).

Bewijskracht	Gewenste effecten	Ongewenste effecten
Overtuigend		Orale doses van minimaal 260 microgram PMG per dag leiden tot de aanwezigheid van ongemetaboliseerd PMG in het bloed. A1 <sup>65,153</sup>
Aannemelijk	Gebruik van specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte producten hangt samen met een betere foliumzuurstatus. B2 <sup>126,127</sup>	Voorlichting over het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie heeft vrouwen met een lage opleiding, sociaal economische status, jonge leeftijd, of ongeplande zwangerschap of die niet uit het land afkomstig zijn minder goed bereikt dan anderen. B2 <sup>121-125</sup>
	Verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG in combinatie met een suppletieadvies verlaagt het risico op een kind met een neurale buisdefect ten opzichte van een suppletieadvies alleen of in combinatie met vrijwillige verrijking van specifieke producten. B1 <sup>136,137,139,140</sup>	Sinds de introductie van verplichte verrijking van graanproducten met PMG in Amerika, lopen vooral volwassenen die een PMG-supplement gebruiken het risico op een te hoge inname. B1 <sup>134,138,148</sup>
Onvoldoende		Oververrijking leidt tot een onbedoeld hogere inname van PMG dan vooraf is berekend. B1 <sup>134,155</sup> , C <sup>154</sup>
		In landen waar verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG verplicht is, lopen vooral kinderen die een PMG-supplement gebruiken het risico op een te hoge inname. C <sup>120,128,160</sup>
		De maskering van vitamine B <sub>12</sub> deficiëntie komt vaker voor sinds de invoering van verplichte verrijking dan voor de invoering. B1 <sup>133,145,146</sup>

## **Effecten van het Nederlandse foliumzuurbeleid**

---

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de effecten van voorlichting op het gebruik van een PMG-supplement. Een hogere PMG-inname rond de conceptie verlaagt het risico op een kind met een neurale buisdefect. In ouderen kan een te hoge inname van PMG een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie maskeren; op beide aandoe-ningen gaat de commissie in. Vervolgens wordt het huidige vrijstellingsbeleid rond vrijwillige verrijking van specifieke producten met PMG besproken. Tot slot bediscussieert de commissie een drietal berekeningen van de mogelijke effecten van verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG.

---

### **7.1 Effecten van voorlichting op het gebruik van een PMG-supplement**

In 1993 adviseerde de Gezondheidsraad om vrouwen die zwanger willen worden vanaf minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie een voedings-supplement met 400 microgram PMG per dag te laten gebruiken.<sup>26</sup> Naar aanlei-ding van dit advies is in 1997/1998 een eenmalige landelijke voorlichtings-campagne gehouden over het gebruik van extra PMG rond de conceptie. Na de voorlichtingscampagne nam het aantal vrouwen dat gehoord had over folium-zuur toe, van 41,7 procent vlak voor de campagne tot 77,3 procent één jaar na de campagne. Het juiste gebruik van extra PMG rond de conceptie steeg van 4,8 naar 21,1 procent en het gebruik van PMG gedurende een deel van de aanbevo-len periode steeg van 25,1 naar 53,1 procent.<sup>163</sup>

---

De voorlichting heeft in Nederland tot nu toe vooral hoog opgeleide vrouwen met een Nederlandse achtergrond bereikt (tabel 5.5).<sup>109,111-116,164</sup> Ongeveer de helft van de vrouwen binnen deze groep gebruikt op de juiste manier een PMG-supplement rond de conceptie, één van de hoogste percentages wereldwijd.<sup>164</sup> Het percentage ligt onder vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond en vrouwen met een lage opleiding beduidend lager. Zo varieert het percentage van 8 tot 25 onder vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond en ligt het percentage op 22 onder vrouwen met een lage opleiding. Ook in andere landen lijken voorlichtingscampagnes juist vrouwen die niet uit het land afkomstig zijn of een lage opleiding hebben onvoldoende te bereiken.<sup>164</sup>

Het niet op de hoogte zijn van het belang van extra PMG rond de conceptie vormt de belangrijkste reden om dan geen extra PMG te gebruiken. Dit niet op de hoogte zijn hangt nauw samen met het niet machtig zijn van de Nederlandse taal of een lage opleiding.<sup>113,115,165,166</sup> Deze bevinding is in lijn met de constatering van de Gezondheidsraad in 2006 dat massamediale campagnes alleen effectief kunnen zijn als ze gecombineerd worden met andere doelgerichte activiteiten.<sup>167</sup>

Voorlichtingsactiviteiten kunnen niet bewerkstelligen dat alle vrouwen rond de conceptie extra PMG volgens de aanbevelingen gebruiken, aangezien een deel van de zwangerschappen ongepland is. Naar schatting gaat dat in Nederland om 9 tot 15 procent van de zwangerschappen. Zo is volgens het EUROCAT-onderzoek ongeveer 15 procent van de zwangerschappen in Nederland ongepland.<sup>109,110</sup> In een ander onderzoek ten tijde van de grootschalige mediacampagne in 1996 gaf 24 procent van de vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond en 8 procent van de vrouwen met een Nederlandse achtergrond aan dat de zwangerschap niet gepland was, wat neerkomt op een gemiddelde van 9 procent.<sup>113</sup> In het *Amsterdam Born Children and their Development* onderzoek is indirect gevraagd of de zwangerschap gepland was. Hierbij gaf 7,5 procent van de 8153 vrouwen aan het helemaal eens of eens te zijn met de uitspraak dat ze eigenlijk niet (meer) zwanger had willen worden\*. Verder gaf – afhankelijk van de etnische achtergrond – ongeveer 2 à 9 procent van de vrouwen die geen PMG-supplement hadden gebruikt tijdens de conceptie aan dat zij eerder zwanger waren geworden dan gepland.<sup>165</sup>

Een deel van de vrouwen met kennis over het PMG-supplement gebruikt het toch niet.<sup>112</sup> Zo zijn er vrouwen die bezwaar hebben tegen enig supplementgebruik tijdens de zwangerschap. Onder de deelnemers van het *Amsterdam Born Children and their Development*-onderzoek varieerde dit afhankelijk van de etnische achtergrond van 1 tot 8 procent.<sup>165</sup>

---

\* Persoonlijke communicatie Ir M. van Eijsden 2 mei 2007.

---

De landelijke voorlichtingscampagne was slechts eenmalig. Sindsdien heeft voorlichting onder meer plaats gevonden via intermediairen\* die in contact komen met vrouwen die zwanger willen worden of dat al zijn. Volgens een inventarisatie door het Voedingscentrum in 2003 verloopt deze voorlichting echter niet optimaal. De intermediairen zijn zich er sterk van bewust dat veel vrouwen de informatie te laat krijgen, omdat het uiten van een zwangerschapswens niet iets is wat met hen wordt besproken. Preconceptiezorg staat in Nederland in de kinderschoenen.<sup>168</sup> De Gezondheidsraad concludeert in zijn advies *Preconceptiezorg: naar een goed begin* dat een geïntegreerd programma voor preconceptiezorg de aangewezen vorm is om voorlichting te geven over risico's, gezondheidsbevordering en eventuele interventies voor en tijdens de zwangerschap.<sup>169</sup>

In een onderzoek naar preconceptiezorg in de huisartsenpraktijk was het tijdige gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie 86 procent in de groep die preconceptiezorg ontving, en 53 procent in de groep die de standaardzorg ontving. Wel lag het percentage vrouwen die in Nederland waren geboren hoger in de groep die preconceptiezorg ontving dan in de andere groep (op 95 procent versus 88 procent). Dit gold eveneens voor het percentage vrouwen met een hoge opleiding (op 45 procent versus 38 procent).<sup>170</sup>

In 2005 is door de overheid de werkgroep foliumzuur ingesteld met als doel dat 70 procent van de vrouwen in 2010 op de juiste manier een PMG-supplement gebruikt rond de conceptie. Tijdens de campagnes van 2006 en 2007 ligt de nadruk op vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond en lage sociaal-economische status. Onder de activiteiten van de werkgroep vallen verschillende voorlichtingsprojecten door apothekers, verloskundigen en consultatiebureaus en het project 'Paraplu foliumzuur, stimulering preventief foliumzuurgebruik' van Stichting Erfocentrum waarbinnen onder meer een internetsite 'slikeerstfoliumzuur.nl' is opgezet.<sup>171</sup>

---

## 7.2 Aantal neurale buisdefecten

---

### 7.2.1 Prevalentie onder levend- en doodgeboren kinderen

Volgens de landelijke registraties door verloskundigen en neonatologen werden er in 1998 in Nederland 152 levende kinderen met een neurale buisdefect geboren. De prevalentie van een neurale buisdefect over de periode 1995 tot en met

---

\* Huisartsen, verloskundigen, gynaecologen, diëtisten, consultatiebureauartsen/artsen jeugdgezondheidszorg, apothekers en drogisten.

---

1998 was gemiddeld 7,6 per 10 000 levend geboren kinderen en 11,9 kinderen per 10 000 levend en dood geboren kinderen.<sup>144</sup> In deze registraties wordt ongeveer 90 procent van alle zwangerschappen vanaf zestien weken in Nederland geregistreerd. De registraties zijn echter minder uitgebreid dan die van EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*).<sup>172</sup>

De EUROCAT-registratie in Noord-Nederland geeft iets lagere getallen voor de periode 1981 tot en met 2004. Volgens deze registratie is de prevalentie van een neurale buisdefect gemiddeld 5,8 per 10 000 levend geboren kinderen en 9,9 per 10 000 levend- en doodgeboren kinderen. Zwangerschappen die zijn beëindigd in verband met een neurale buisdefect van de foetus zijn hierin meegenomen.

De lagere getallen in Noord-Nederland worden mogelijk veroorzaakt doordat neurale buisdefecten als gevolg van chromosomale of monogenetische afwijkingen en alle spontane abortussen voor 24 weken niet zijn meegenomen. De reden hiervoor is dat de onderzoekers geïnteresseerd zijn in het effect van PMG op het optreden van neurale buisdefecten en veronderstellen dat PMG alleen het optreden van de overige neurale buisdefecten – die met een multifactoriële oorzaak – kan verminderen. Een andere mogelijke oorzaak is dat deze gegevens verzameld worden met toestemming van de ouders en met vrijwillige medewerking van artsen en verloskundigen.<sup>172,173</sup>

Over de periode 2000 tot en met 2004 bedroeg de prevalentie 6,6 kinderen met een neurale buisdefect per 10 000 levend- en doodgeborenen\*. Op basis van dit getal zijn er naar schatting in 2005 124 kinderen met een neurale buisdefect levend of dood geboren\*\*.

---

### 7.2.2 Trends

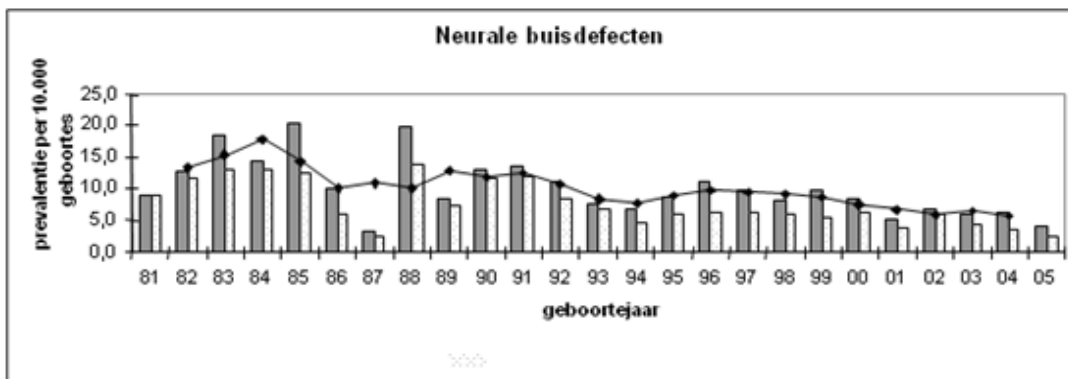
In de eerste tien jaar na de voorlichtingscampagne in 1995 is het optreden van een neurale buisdefect gedaald. De EUROCAT-registratie laat een statistisch significante daling zien in het optreden van neurale buisdefecten over de afgelopen 10 jaar. Zoals in figuur 7.1 te zien is, is de daling in 1996 begonnen en heeft de daling zich daarna doorgezet. Dit is mogelijk deels het gevolg van het toenemende gebruik van extra PMG rond de conceptie, maar er zijn ook andere factoren die mogelijk een rol spelen.

---

\* Persoonlijke communicatie dr. H.E.K. de Walle 22-11-2007.

\*\* In 2005 waren er 187 910 levendgeborenen en 760 doodgeborenen, gerekend vanaf een zwangerschapsduur van 28 weken of meer. De schatting van de prevalentie in 2005 vormt mogelijk een kleine onderschatting omdat spontane abortussen tussen de 24<sup>e</sup> en 28<sup>e</sup> week van de zwangerschap wel zijn meegeteld in de teller, maar niet in de noemer.<sup>191</sup>

---



Figuur 7.1 Het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus tussen 1981 en 2005 op basis van de EUROCAT-registratie (prevalentie per 10 000 geboren). De gearceerde kolom geeft het totale aantal kinderen met een neurale buisdefect aan (dood- en levendgeboren kinderen en getermineerde zwangerschappen), de open kolom het totale aantal zonder getermineerde zwangerschappen. De trendlijn geeft het 3-jarig gemiddelde aan van het optreden in het betreffend jaar, het jaar ervoor en het jaar erna. Deze figuur is overgenomen uit referentie <sup>172</sup>.

Zo zijn de gegevens van recente jaren niet compleet, omdat in sommige gevallen afwijkingen pas jaren na de geboorte worden doorgegeven.<sup>172</sup> Een ander onderzoek op basis van gegevens van drie perinatale databases, het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde en een patiëntenvereniging toonde in de eerste drie jaar na de voorlichtingscampagne geen daling in het optreden van een neurale buisdefect aan. Wel was de prevalentie in 1998 één van de laagste in de periode 1988 tot en met 1998.<sup>163</sup> Het verschil in bevindingen tussen de twee onderzoeken hangt mogelijk samen met de kortere periode waarover is gemeten in het laatste onderzoek.

### 7.2.3 Etnische verschillen

Vrouwen met een Mediterrane achtergrond hebben mogelijk een hoger risico op een kind met een neurale buisdefect dan vrouwen met een Nederlandse achtergrond. Een vijf jaar durend cohortonderzoek op basis van gegevens uit landelijke registraties van verloskundigen en neonatologen uit de periode 1996-2000 vond dat vrouwen met een Mediterrane achtergrond hierop 40 procent meer kans maken (OR=1,38; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,12-1,69)\*.<sup>173</sup> Dit is mogelijk

\* Persoonlijke communicatie dr. S. Anthony 02-08-2007.

het gevolg van het lagere gebruik van een PMG-supplement rond de conceptie door vrouwen met een Mediterrane achtergrond.

### 7.3 Maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie

Personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status lopen het risico dat een te hoge PMG-inname dit tekort maskeert. Dit onzichtbare tekort kan leiden tot irreversibele neurologische klachten. Daarom is door sommige organisaties en auteurs geadviseerd om vitamine B<sub>12</sub> toe te voegen aan met PMG verrijkte voedingsmiddelen.<sup>174-177</sup> De commissie twijfelt echter aan het nut van dit advies.

Er zijn aanwijzingen dat ongeveer 12 tot 25 procent van de ouderen een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status heeft (tabel 7.1) <sup>31,75,100,101,178,179</sup> Vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie lijkt niet uitsluitend bij ouderen voor te komen. In het Amsterdamse Gezondheidsmonitoronderzoek had ongeveer 14 procent van de deelnemers een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie<sup>\*\*</sup>. Onder mannen en vrouwen van Turkse afkomst kwam een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie het meeste voor.<sup>98</sup> Deze laatste getallen en de getallen uit een deel van de onderzoeken onder ouderen<sup>100,101,178</sup> vormen echter mogelijk een overschatting van het werkelijke aantal personen met een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, omdat de diagnose alleen op serum vitamine B<sub>12</sub> is gebaseerd. Aanvullende bepalingen van het methylmalonzuur- en homocysteïnegehalte leveren een specifiekere diagnose.<sup>180</sup>

Vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie wordt bij veganisten en macrobioten meestal veroorzaakt door een te lage inname van vitamine B<sub>12</sub>. Bij ouderen is de oorzaak meestal een verminderde opname van vitamine B<sub>12</sub> uit de voeding: zij kunnen wel kristallijn vitamine B<sub>12</sub> absorberen, maar nauwelijks of geen aan voedingseiwit gebonden vitamine B<sub>12</sub>. Het Gezondheidsraadadvies *Voedingsnormen. Vitamine B<sub>6</sub>, foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub>* uit 2003, adviseert ouderen van wie het serum een laagnormaal cobalaminegehalte en een verhoogd methylmalonzuurgehalte vertoont suppletie met ten minste 2 microgram kristallijn vitamine B<sub>12</sub> per dag.<sup>21</sup> De gebruikelijke behandeling voor patiënten met bloedarmoede door een ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie bestaat echter uit 1 tot 3 maandelijks injecties met 1 mg vitamine B<sub>12</sub> of de dagelijkse extra inname van 300 tot 1000 microgram vitamine B<sub>12</sub>.<sup>23</sup>

---

\* Er zijn geen vaste afkapwaarden voor het vaststellen van een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status en van een milde vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Hierdoor bestaat er overlap in de waarden van statusparameters die worden gebruikt bij het vaststellen van de marginale B<sub>12</sub> status of milde B<sub>12</sub> deficiëntie.

\*\* Een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie is gedefinieerd als een serum cobalaminegehalte onder de 150 pmol per liter.

---

Tabel 7.1 Prevalentie van een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status onder volwassenen.

Onderzoek	N, geslacht, leeftijd	Onvoldoende vitamine B <sub>12</sub> status	
		Definitie	%
Algemene Gezondheids-monitor onderzoek Amsterdam <sup>98</sup>			
	201 Nederlandse mannen 18+ jaar	Serum cobalamine < 150 pmol/l	13
	189 Turkse mannen 18+ jaar		16
	181 Marokkaanse mannen 18+ jaar		6
	289 Nederlandse vrouwen 18+ jaar		10
	212 Turkse vrouwen 18+ jaar		32
	145 Marokkaanse vrouwen 18+ jaar		11
Van Asselt 1998 <sup>31</sup>			
	105 mannen en vrouwen 74-80 jaar	Plasma cobalamine < 260 pmol/l & methylmalonzuur >0,32 micromol/l	24
Van Asselt 2001 <sup>178</sup>			
	189 mannen en vrouwen 64-89 jaar	Plasma cobalamine < 150 pmol/l	15
Dhonukshe-Rutten 2005 <sup>179</sup>			
	615 mannen en vrouwen 70+ jaar <sup>a</sup>	Serum cobalamine 100-300 & methylmalonzuur 0,30 micromol/l	18
Eussen 2006 <sup>75</sup>			
	896 mannen en vrouwen 70+ jaar	Serum cobalamine 100-200 of 200-300 & methylmalonzuur ≥ 0,32 micromol/l & creatinine ≤ 120 micromol/l	25
Manders 2006 <sup>100</sup>			
	43 mannen en vrouwen 65+ jaar <sup>a</sup>	Serum cobalamine < 160 pmol/l	12
De Jong 2001 <sup>101</sup>			
	130 mannen en vrouwen 70+ jaar <sup>b</sup>	Serum cobalamine < 221 pmol/l	44

<sup>a</sup> Niet-zelfstandig wonende ouderen.

<sup>b</sup> Kwetsbare ouderen (frail elderly).

Een dosisresponsonderzoek uit 2005 vond dat doses van minstens 650 microgram kristallijn vitamine B<sub>12</sub> per dag nodig waren om bij ouderen met een milde of ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie\* het methylmalonzuurgehalte van plasma te normaliseren binnen een periode van zestien weken. Dagelijkse doses van 2,5 tot 250 microgram kristallijn vitamine B<sub>12</sub> leidden tot kleinere, significante afnamen in het methylmalonzuurgehalte van plasma, maar niet tot normalisering binnen zestien weken.<sup>181</sup> Dit laatste was ook het geval in een ander onderzoek waarin ouderen met een gestoorde absorptie van vitamine B<sub>12</sub> uit voedsel maximaal 80 microgram vitamine B<sub>12</sub> per dag extra kregen gedurende dertig dagen.<sup>182</sup> Wat de langetermijneffecten zijn van relatief lage doses op de vitamine B<sub>12</sub> status van ouderen met een gestoorde absorptie van vitamine B<sub>12</sub> uit voedsel is nog onvoldoende onderzocht.

\* Een milde of ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie is gedefinieerd als een serum cobalaminegehalte tussen 100 en 300 pmol per liter en een plasma methylmalonzuurgehalte boven de 0,26 micromol per liter.

De hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> die nodig is om de vitamine B<sub>12</sub> status van ouderen met een gestoorde absorptie te verbeteren, is dus ongeveer 200 tot 900 keer zo hoog als de adequate inname of aanbevolen hoeveelheid van vitamine B<sub>12</sub> voor kinderen en volwassenen\*.<sup>21</sup> De commissie vindt deze dosis dermate hoog, dat zij verrijking met vitamine B<sub>12</sub> geen optie vindt. Voor vitamine B<sub>12</sub> is weliswaar geen aanvaardbare bovengrens van inname vastgesteld, omdat er geen aanwijzingen zijn dat een hoge dosis vitamine B<sub>12</sub> schadelijk is. Er is echter onvoldoende onderzoek gedaan naar mogelijke effecten van een dergelijke hoge dosis (0,6-1 mg vitamine B<sub>12</sub> per dag) voor bijvoorbeeld kinderen.<sup>23</sup>

---

## 7.4 Effecten van vrijwillige verrijking

Nederland kan sinds een uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen in 2004<sup>5</sup> ontheffingsverzoeken voor verrijking met PMG niet meer afwijzen op basis van het ontbreken van een voedingskundige noodzaak. Dit heeft ertoe geleid dat vanaf maart 2005 tot de ingang van de nieuwe Europese wetgeving, een vrijstelling bestaat voor het toevoegen aan specifieke voedingsmiddelen van maximaal 100 microgram PMG per 100 kcal.<sup>6</sup> Voor het toevoegen van hogere gehalten PMG kan op individuele basis een ontheffingsverzoek worden ingediend. De vrijstelling is tijdelijk en geeft geen beperking aan de hoeveelheid PMG per portie.

Bij het vaststellen van de waarde voor vrijstelling is in het rekenmodel de aanvaardbare bovengrens van inname van volwassenen gebruikt. Bij de berekende vrijstelling voor PMG is de aanvaardbare bovengrens voor kinderen buiten beschouwing gebleven, die met de leeftijd toeneemt van 200 tot 600 microgram PMG per dag. Anders zou het niet mogelijk zijn een vrijstelling te geven voor de toevoeging van PMG aan voedingsmiddelen. De aangevoerde reden om de bovengrenzen voor kinderen te negeren is dat deze grenzen zijn afgeleid van de aanvaardbare bovengrens voor volwassenen die gebaseerd is op maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Deze aandoening lijkt echter weinig relevant bij kinderen. Daarnaast geldt de richtlijn van de Europese commissie dat bewerkte voedingsmiddelen op basis van granen en babyvoeding voor zuigelingen en peuters maximaal 50 microgram PMG per 100 kcal mogen bevatten.<sup>183</sup>

Bij de berekening van de vrijstelling is verder verondersteld dat de fractie van de energie-inname die zal worden verrijkt 15 procent is en dat de inname van PMG uit supplementen in het ongunstigste geval (*worst-case scenario*) 300

---

\* De adequate inname van vitamine B<sub>12</sub> varieert met de leeftijd van in kinderen tot 14 jaar van 0,7 tot 2,0 microgram per dag, terwijl de aanbevolen hoeveelheid bij personen van 14 jaar en ouder 2,8 microgram per dag is.

---

microgram per dag is voor kinderen en 600 microgram per dag is voor volwassenen.

Volgens de nieuwe Europese regeling die in 2007 van kracht is geworden mogen er voedingsclaims\* worden gemaakt op producten die voldoen aan het zogenaamde voedingsprofiel. Dit voedingsprofiel moet nog worden vastgesteld en zal naar verwachting grenswaarden inhouden voor een beperkt aantal voedingsstoffen, zoals bijvoorbeeld vet, suiker en zout. Daarnaast is het toegestaan om een voedingsclaim te maken op producten die op één voedingsstof na binnen het profiel passen, onder voorwaarde dat die uitzondering op het etiket staat aangegeven bij de claim. Er bestaat dus de kans dat producenten extra PMG gaan toevoegen aan producten die voldoen aan het profiel of op één voedingsstof afwijken. Dat kan bijvoorbeeld vruchtensap of frisdrank zijn. Wanneer fruit- of frisdrank maximaal wordt verrijkt, dan zal 100 ml (= 44 kcal) al ongeveer de adequate inname van foliumzuur voor kinderen van 1 tot en met 3 jaar bevatten (85 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten) en zal het gebruik van 450 ml leiden tot een overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname van PMG door deze leeftijdsgroep. Kinderen van 4 tot en met 8 jaar hebben ongeveer 175 ml fruit- of frisdrank nodig om in hun foliumzuurbehoefte (150 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten) te voorzien, terwijl een inname van 800 ml leidt tot overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname van PMG.

Het lijkt waarschijnlijk dat een groot deel van de producenten minder dan de maximaal toegestane hoeveelheid foliumzuur zal toevoegen. Voor een voedingsclaim is minder nodig, namelijk 15 % (30 microgram PMG per 100 g) of 30 % (60 microgram PMG per 100 g) van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor etikettering. In Nederland zijn er echter al producten op de markt waarvan een portie een kwart tot de helft levert van deze hoeveelheid.

Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om de inname van PMG uit specifieke, vrijwillig verrijkte producten en de effecten hiervan op de foliumzuurvoorziening van verschillende bevolkingsgroepen te bepalen.

Desondanks lijkt het de commissie waarschijnlijk dat kinderen de aanvaardbare bovengrens van inname structureel kunnen overschrijden enkel door het gebruik van specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte producten.

---

\* Bijvoorbeeld 'bevat vitamine D' of 'rijk aan vitamine D'.

---

---

## 7.5 Mogelijke effecten van verrijking van basisvoedingsmiddelen

---

### 7.5.1 Scenarioberekeningen

TNO heeft in 2005 scenarioberekeningen uitgevoerd om te bepalen wat de inname van PMG wordt bij verrijking van brood en broodvervangers.<sup>184</sup> Bij deze berekeningen is de inname van foliumzuur dat van nature in de voeding zit niet meegenomen. Dit mede omdat er alleen voor PMG een aanvaardbare bovengrens van inname is vastgesteld en niet voor foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt.<sup>21</sup> Bij de berekening is uitgegaan van 200 microgram PMG per 100 g meel afkomstig uit graanproducten na bereiding, oftewel in het eindproduct. Bij ontbijtgranen is uitgegaan van een maximum van 50 microgram PMG per 100 kcal, wat het wettelijke maximum is voor zuigelingen en peuters. Deze scenarioberekeningen zijn gebaseerd op gegevens uit de derde voedselconsumptiepeiling (1997/98) en de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen (2003). De vijf scenario's die zijn doorgerekend, varieerden van verrijking van brood tot verrijking van brood en broodvervangers in combinatie met koude en/of warme ontbijtgranen.

De verschillende scenario's leidden tot een gemiddelde gebruikelijke inname 165 tot 169 microgram PMG per dag voor meisjes van 14 tot en met 18 jaar en van 154 tot 159 microgram PMG per dag voor vrouwen van 19 tot en met 50 jaar. In alle scenario's was de extra inname van PMG met 214 tot 232 microgram (op basis van de mediaan) per dag het hoogst voor jongens van 14 tot en met 18 jaar (bijlage D, tabel D.1).

Wanneer er bij de berekeningen vanuit werd gegaan dat de verrijkte voedingsmiddelen de enige bron zijn van PMG, dan is het aantal kinderen van 1 tot en met 3 jaar met een gebruikelijke inname hoger dan de aanvaardbare bovengrens maximaal 2 procent. In de andere groepen vond in dit geval geen overschrijding van de aanvaardbare bovengrens plaats. Wanneer er vanuit werd gegaan dat alle kinderen ook een PMG-supplement gebruiken, dan ligt het percentage van overschrijding op maximaal 10 procent bij kinderen van 1 tot en met 3 jaar. Bij de berekening is er vanuit gegaan dat de inname van PMG uit supplementen voor kinderen tot en met 8 jaar 50 microgram PMG per dag bedraagt en voor personen van 9 jaar en ouder 100 microgram PMG per dag. Het niveau van overschrijding is bij alle scenario's zeer beperkt. Zonder suppletie is de gebruikelijke inname door kinderen van 1 tot en met 3 jaar maximaal 4 tot 10 microgram PMG per dag hoger dan de aanvaardbare bovengrens van inname, met suppletie

bedraagt de overschrijding maximaal 54 tot 60 microgram PMG per dag (bijlage D, tabel D.1).

Het percentage kinderen dat de aanvaardbare bovengrens overschrijdt in het geval van suppletie is een overschatting, omdat in de scenarioberekeningen er vanuit is gegaan dat alle kinderen een supplement met PMG gebruiken. In werkelijkheid is het percentage kinderen dat een supplement gebruikt met PMG beduidend lager – in de derde voedselconsumptiepeiling (1997/1998) varieerde het gebruik van een supplement met PMG onder kinderen van 4 tot 9 procent.<sup>108</sup> Aan de andere kant is het veronderstelde niveau van overschrijding door kinderen in het geval van supplementgebruik mogelijk onderschat, omdat de veronderstelde inname van PMG uit supplementen te laag is.

Wanneer aanbevelingen op de verpakkingen van PMG-supplementen worden opgevolgd, zou de dagelijkse dosis voor kinderen op 100 microgram PMG per dag liggen, terwijl die voor volwassenen op 400 microgram per dag zou liggen.<sup>185</sup>

De gebruikelijke inname van PMG in andere groepen overschrijdt de aanvaardbare bovengrens van inname niet (tabel 7.2). Bij de scenarioberekeningen is geen rekening gehouden met de eventuele inname van PMG uit specifieke, vrijwillig verrijkte voedingsmiddelen.<sup>184</sup>

Het RIVM heeft in aanvulling op bovenstaande scenarioberekeningen doorgerekend wat er gebeurt met de overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname wanneer 100 gram meel voor brood- en broodvervangers niet 200 maar 150 microgram PMG bevat na bereiding. Bij een niveau van 150 microgram blijkt de inname van PMG met 126 microgram per dag te stijgen in meisjes van 15 tot en met 17 jaar. Voor vrouwen van 18 tot en met 50 jaar is dit 117 microgram. Verder is de overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname door kinderen van 1 tot en met 3 jaar de helft van die bij een niveau van 200 microgram PMG per 100 gram meel (bijlage D, tabel D.2).<sup>185</sup>

---

### 7.5.2 *Risk-benefit afweging*

Het uitgangspunt bij de risk-benefit afweging is dat het te verwachten positieve effect van het gekozen beleid eventueel optredende ongewenste effecten zou moeten overtreffen. In deze afweging worden de bijbehorende eventuele positieve en negatieve gezondheidseffecten van een beleidsmaatregel zorgvuldig gewogen. Hierbij ligt de nadruk op de vraag of de vereiste extra inname van foliumzuur voor de ene bevolkingsgroep mogelijk schadelijk kan zijn voor een andere bevolkingsgroep en welke beleidsmaatregel de beste verhouding van de positieve en negatieve effecten geeft.

---

Tabel 7.2 Scenarioberekeningen van het percentage personen met een inname hoger dan de aanvaardbare bovengrens bij verschillende verrijkingsscenario's al dan niet in combinatie met gebruik van een supplement met PMG. In de overige bevolkingsgroepen vond geen overschrijding van de aanvaardbare bovengrens plaats.<sup>184</sup>

Bevolkingsgroep (N)	kinderen 1-3 jaar (254)			kinderen 1-3 jaar (254)
Aanvaardbare bovengrens 200 (microgram per dag)				150 <sup>a</sup>
Suppletie	Zonder		Met	
Innamegegevens	Waargenomen	Gebruikelijke	Waargenomen	Gebruikelijke
Scenario 1 (%) <sup>b</sup>	0,4	n.b. <sup>c</sup>	5,1	n.b. <sup>c</sup>
Scenario 2 (%) <sup>b</sup>	0,4	n.b. <sup>c</sup>	6,7	n.b. <sup>c</sup>
Scenario 3 (%) <sup>b</sup>	0,4	n.b. <sup>c</sup>	7,5	n.b. <sup>c</sup>
Scenario 4 (%) <sup>b</sup>	2,4	2	11,8	10,3
Scenario 5 (%) <sup>b</sup>	2,4	2	12,6	10,3
Bevolkingsgroep (N)	kinderen 4-8 jaar (431)			jongens 9-13 jaar (197)
Aanvaardbare bovengrens 300 <sup>a</sup> (microgram per dag)				400 <sup>a</sup>
Suppletie	Met		Met	
Innamegegevens	Waargenomen	Gebruikelijke	Waargenomen	Gebruikelijke
Scenario 1 (%) <sup>b</sup>	0	0	0	0
Scenario 2 (%) <sup>b</sup>	0,2	0	0,5	0
Scenario 3 (%) <sup>b</sup>	0,2	0	0,5	0
Scenario 4 (%) <sup>b</sup>	0,2	0	0,5	0
Scenario 5 (%) <sup>b</sup>	0,2	0	0,5	0

<sup>a</sup> Aanvaardbare bovengrens rekening houdend met de eventuele inname van PMG uit supplementen. Voor kinderen tot 8 jaar ligt deze 50 microgram PMG per dag lager en voor jongens van 9-13 jaar 100 microgram PMG per dag lager dan de vastgestelde aanvaardbare bovengrens.

<sup>b</sup> Scenario 1: verrijking van brood; scenario 2: verrijking van brood en broodvervangers, scenario 3: verrijking van brood, broodvervangers en koud bereide ontbijtgranen, scenario 4: verrijking van brood, broodvervangers en warm bereide ontbijtgranen, scenario 5: verrijking van brood, broodvervangers en koud en warm bereide ontbijtgranen. Verrijkingniveau is 200 microgram PMG per 100 g meel na bereiding.

<sup>c</sup> N.b. niet berekend, omdat het niet mogelijk was de getallen om te zetten naar een normale verdeling.

Omdat deze effecten in verschillende eenheden worden uitgedrukt, zijn ze moeilijk te vergelijken.

In een kwantitatieve *risk-benefit* analyse wordt dit ondervangen door de positieve en negatieve effecten in *disability-adjusted life years*, DALYs\*, uit te drukken.<sup>186</sup> Met DALY's wordt in één getal verrekend hoeveel gezonde levensjaren verloren gaan door vroegtijdige sterfte en door de ziektelast in de jaren dat mensen met de ziekte leven. De ernst van de ziekte wordt daartoe vertaald in een wegingsfactor. In een *risk-benefit* afweging kunnen alleen eventuele positieve en

\* DALY's zijn ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

negatieve gezondheidseffecten worden meegenomen, waarvan een dosis-effect relatie bekend is. Gezondheidseffecten die plausibel zijn, maar waarvoor onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een effect te kwantificeren kunnen niet worden meegenomen.

Het RIVM heeft een *risk-benefit* analyse gekoppeld aan scenarioberekeningen naar het effect van verschillende niveaus van verrijking van brood en broodvervangers met PMG op de inname van deze stof. De gemodelleerde verrijkingniveaus zijn uitgedrukt in microgrammen PMG. De niveaus komen overeen met een toename van de inname met 100 tot 150 microgram PMG door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

In de *risk-benefit* analyse zijn effecten van verrijking van brood met verschillende niveaus PMG op vier verschillende uitkomsten uitgedrukt in DALY's. Het gaat hierbij om het risico op:

- een neurale buisdefect bij de foetus,
- foliumzuurdeficiëntie (megaloblastaire bloedarmoede)\*,
- de maskering van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie en
- kanker van de dikke darm en het rectum. Omdat de gegevens over kanker van de dikke darm en het rectum, net als gegevens over beroerte, volgens de commissie te veel onzekerheden bevatten, zijn deze niet opgenomen in tabel 7.3.

De *risk-benefit* analyse van het RIVM berekent dat – uitgedrukt in DALY's – het met verrijking toegenomen risico op maskering van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zeer klein is ten opzichte van het afgenomen risico op een kind met een neurale buisdefect. De geschatte winst is ongeveer 1400 tot 2100 DALY's kleiner bij een verrijkingniveau van 150 microgram PMG per 100 gram meel in het eindproduct dan bij hogere verrijkingniveaus van 175 en 200 microgram PMG per 100 gram in het eindproduct.<sup>185</sup>

---

\* Alleen voor het bepalen van het risico op foliumzuurdeficiëntie is de inname van PMG en foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt gecombineerd.

---

Tabel 7.3 De gekwantificeerde gezondheidseffecten van verrijking van brood en broodvervangers met verschillende niveaus PMG in vergelijking met de afwezigheid van deze verrijking. De gezondheidseffecten zijn uitgedrukt als absolute en relatieve veranderingen in optreden en de verandering in DALY's voor neurale buisdefect, foliumzuurdeficiëntie (megaloblastaire bloedarmoede), gemaskeerde vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie en de totale verandering in DALY's.<sup>a,185</sup>

	Niveau van verrijking in microgrammen PMG per 100 g meel in het eindproduct		
	150	175	200
<b>Neurale buisdefecten</b>			
Absolute verandering in optreden (per-sonen/jaar)	-10	-32	-48
Relatieve verandering in optreden (%)	-5	-16	-25
Verandering in DALY's	-661	-2074	-3159
<b>Foliumzuurdeficiëntie</b>			
Absolute verandering in optreden (per-sonen/jaar)	-2692	-2869	-3018
Relatieve verandering in optreden (%)	-48	-51	-54
Verandering in DALY's	-27	-29	-30
<b>Maskering vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie</b>			
Absolute verandering in optreden (per-sonen/jaar)	33	38	44
Relatieve verandering in optreden (%)	1	1	1
Verandering in DALY's	33	38	43
<b>Totale verandering in DALY's</b>	<b>-655</b>	<b>-2065</b>	<b>-3146</b>

<sup>a</sup> Omdat de effecten van foliumzuurverrijking op kanker van de dikke darm en het rectum onzeker zijn, zijn deze niet opgenomen in de tabel.

Omdat in de *risk-benefit* analyse geen rekening is gehouden met het huidige gebruik van PMG-supplementen, zullen de positieve gezondheidseffecten waarschijnlijk lager uitvallen en de negatieve gezondheidseffecten in werkelijkheid groter zijn dan in de analyse. Er zijn namelijk aanwijzingen dat het preventieve effect van PMG bij een toename van 0 naar 100 microgram PMG per dag groter is dan bij een toename van 400 naar 500 microgram PMG per dag.<sup>27,28,187</sup>

### 7.5.3 Voor- en nadelen van verschillende beleidsmaatregelen

De commissie heeft een schatting gemaakt van het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus bij verschillende niveaus van verrijking en suppletie met PMG. De schatting is op twee manieren uitgevoerd, gegeven de onzekerheden in de beschikbare data. Hierbij is de benadering van de Britse *Scientific Advisory Committee on Nutrition* gevolgd.<sup>48</sup> De eerste benadering, verder de Daly-methode genoemd naar de eerste auteur van het artikel, is gebaseerd op 1. een lineaire interpolatie tussen waargenomen veranderingen in het risico op een kind met een neurale buisdefect en veranderingen in het foliumzuurgehalte van rode

bloedcellen en 2. het effect van een verhogen van de inname van PMG op het foliumzuurgehalte van rode bloedcellen.<sup>27,187</sup> De tweede benadering, verder de Wald-methode genoemd naar de eerste auteur van het artikel, is gebaseerd op het foliumzuurgehalte van serum, waarbij de gegevens van hetzelfde observationele onderzoek zijn gebruikt,<sup>27,187</sup> maar dan met een uitgebreidere statistische analyse.<sup>28</sup> Voor de berekeningen zijn verschillende scenario's vergeleken:

- Suppletie met 400 microgram PMG per dag waarbij 35, 50, 70 of 80 procent van de vrouwen het supplement op de juiste manier gebruikt.
- Verrijking van basisvoedingsmiddelen op een niveau dat de inname van PMG met gemiddeld 100 microgram per dag toeneemt.
- De combinatie van deze scenario's.

Bij de berekening is verondersteld dat er jaarlijks 145 kinderen met een neurale buisdefect in Nederland worden geboren wanneer er geen extra PMG wordt gebruikt in de vorm van een supplement of specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte voedingsmiddelen en er geen zwangerschappen worden beëindigd in verband met deze aandoening (zie bijlage E voor de berekening). Verder is verondersteld dat 15 procent van de zwangerschappen niet gepland is, wat betekent dat van de 145 kinderen met een neurale buisdefect er in theorie 22 uit een ongeplande zwangerschap voortkomen.<sup>109,113</sup>

De berekeningen zijn bedoeld om de effecten van de verschillende beleidsmaatregelen te vergelijken. De berekeningen houden geen rekening met het onjuist gebruik van een PMG-supplement rond de conceptie, gebruik van multivitaminen met PMG of specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte voedingsmiddelen, omdat dit teveel onzekerheden zou introduceren. In werkelijkheid dragen deze factoren mogelijk ook bij aan de preventie van kinderen met een neurale buisdefect. Dit zou betekenen dat de onderstaande schatting van het effect van verrijking en suppletie waarschijnlijk een overschatting is.

Uit de berekeningen komt naar voren dat wanneer de helft van de vrouwen het advies opvolgt om een supplement met 400 microgram PMG per dag te gebruiken vanaf minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie, er 7 tot 9 minder kinderen met een neurale buisdefect per jaar zullen worden geboren dan met het huidige juiste gebruik door 35 procent van de vrouwen (tabel 7.4). Wanneer 70 % van de vrouwen het advies opvolgt – de doelstelling van de huidige voorlichtingscampagnes – , zullen dat er jaarlijks 16 tot 20 minder zijn.

Wanneer in de huidige situatie verrijking van basisvoedingsmiddelen wordt ingevoerd, dan zullen er naar schatting 15 minder kinderen met een neurale buisdefect per jaar worden geboren.

Tabel 7.4 Vergelijking van de effecten van verschillende beleidsmaatregelen op het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus.

Beleidsmaatregel	PMG-inname uit supplementen		Juist gebruik PMG-inname uit verrijkte voedingsmiddelen		Blootgesteld	Wald (2001) <sup>a</sup>	Neurale buisdefecten			
	microgram per dag	%	microgram per dag	%			N per jaar	Reductie t.o.v. huidige situatie	Daly (1995 / 1997) <sup>b</sup>	Reductie t.o.v. huidige situatie
								%	N per jaar	%
Suppletie	400	0	0	0	145	n.b. <sup>c</sup>	145	n.b.		
	400 <sup>a</sup>	35 <sup>d</sup>	0	0	130	0	125	0		
	400	50	0	0	123	5	116	7		
	400	70	0	0	114	12	105	16		
	400	80	0	0	110	16	99	21		
Verrijking van basisvoedingsmiddelen	0	0	100	100	126	3	113	10		
Suppletie en verrijking van basisvoedingsmiddelen	400	35	100	100	115 <sup>e</sup>	11	n.b.	n.b.		
	400	50	100	100	110	15	n.b.	n.b.		
	400	70	100	100	104	20	n.b.	n.b.		

<sup>a</sup> Effecten op basis van de benadering van Wald en collega's.<sup>28</sup>

<sup>b</sup> Effecten op basis van de benadering van Daly en collega's.<sup>27,187</sup>

<sup>c</sup> N.b., niet beschikbaar.

<sup>d</sup> Huidige situatie.

<sup>e</sup> Dit effect wordt bereikt wanneer 35 % van de vrouwen op de aanbevolen manier een supplement met PMG gebruikt rondom de conceptie en 100 % van de vrouwen een inname van 100 microgram PMG per dag uit verrijkte basisvoedingsmiddelen heeft.

De berekening laat zien dat de effecten van beide beleidsmaatregelen niet zomaar kunnen worden opgeteld: Wanneer het gebruik van PMG-supplementen verbetert tot 50 tot 70 %, dan vermindert verrijking van basisvoedingsmiddelen het aantal kinderen dat wordt geboren met een neurale buisdefect met respectievelijk 13 en 10 per jaar.

## 7.6 Ethische overwegingen

Bij het beantwoorden van de vraag welke beleidsmaatregel het meest geschikt is om de inname van PMG door vrouwen rond de conceptie te verbeteren om zo het risico op een kind met een neurale buisdefect te verlagen, spelen verschillende ethische overwegingen een rol. Daarbij gaat het om overwegingen van weldoen (vrouwen met kindervens helpen een gezond kind te krijgen), respect voor autonomie (geen ongerechtvaardigde inbreuken in de persoonlijke levenssfeer van mensen) en niet schaden (preventie van gezondheidsschade als gevolg van de desbetreffende maatregel).

Om het risico op een kind met een neurale buisdefect te verlagen zou de overheid kunnen overwegen voorlichting uit te breiden en preconceptiezorg in te voeren. Wanneer als gevolg hiervan 80 procent van de vrouwen PMG-supplementen rond de conceptie gaat gebruiken volgens de aanbevelingen, dan wordt 16 tot 21 procent van de kinderen met een neurale buisdefect voorkomen (20 tot 26 kinderen per jaar).

Ook kan de overheid overwegen deze beleidsmaatregelen aan te vullen met een laag niveau van verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG, waardoor de inname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met gemiddeld 100 microgram PMG per dag toeneemt. Het voordeel van deze verrijking is dat het een bodem legt onder de PMG-inname van vrouwen die niet (bij een ongeplande zwangerschap) of minder goed (bij vrouwen met een lage opleiding of niet-Nederlandse achtergrond) bereikt kunnen worden door voorlichtingsactiviteiten dan andere vrouwen. Met verrijking van basisvoedingsmiddelen is deze bodem voor nagenoeg alle vrouwen gegarandeerd, terwijl met verrijking van specifieke producten deze garantie er niet is, omdat je vrouwen niet kunt dwingen specifieke, met PMG-verrijkte producten te gebruiken. Het gezondheidsvoordeel van een verrijking van basisvoedingsmiddelen waardoor de inname met 100 microgram PMG per dag stijgt, is een met 5 tot 11 procent verlaagd risico dat een neurale buisdefect optreedt (wat neerkomt op maximaal 15 gevallen per jaar).

Met verrijking van basisvoedingsmiddelen wordt echter inbreuk gemaakt op de persoonlijke levenssfeer, omdat hierbij nagenoeg alle voedingsmiddelen binnen een bepaalde productgroep (bijvoorbeeld brood en broodvervangers) worden verrijkt, met uitzondering van de biologische producten. De consument moet in dit geval extra moeite doen om niet verrijkte producten te kopen. Met verrijking van specifieke producten wordt daarentegen geen inbreuk gemaakt op de persoonlijke levenssfeer, omdat er binnen productgroepen ook onverrijkte producten beschikbaar blijven voor de consument. Dit geldt eveneens voor voorlichting en preconceptiezorg. De vraag is of de inbreuk op de persoonlijke levenssfeer door verrijking van basisvoedingsmiddelen te rechtvaardigen is als deze wordt afgewogen tegen de gezondheidswinst van de maatregel.

Hierbij is ook van belang dat aan verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG risico's zijn verbonden voor een deel van de bevolking dat er geen gezondheidsvoordeel van ondervindt. Zo krijgen naar schatting 33 meer ouderen irreversibele neurologische klachten als gevolg van de maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie door basisvoedingsmiddelen met PMG te verrijken.<sup>185</sup>

Daarnaast kan het niet worden uitgesloten dat PMG mogelijk de transformatie van een goedaardig in een kwaadaardig gezwel versnelt.<sup>35,36,56,63,64</sup> Het grote probleem is dat onduidelijk is welke dosis PMG de ontwikkeling van kanker van

---

met name de dikke darm kan bevorderen. Zo zijn er gegevens uit interventie-onderzoek en epidemiologisch onderzoek die een risicoverhogend effect vinden bij doses vanaf 800 microgram PMG per dag.<sup>35,36,56,63,64</sup>

Omdat deze potentieel ernstige effecten nog erg onzeker zijn, zou bij de keuze rond verrijking door beleidsmakers een strategie op basis van de voorzorgsbenadering kunnen worden gehanteerd. Bij deze strategie wordt in de beleidsvorming rekening gehouden met een *worst-case* scenario, ook al is de onderbouwing van het daarin besloten risico niet heel hard\*.<sup>188</sup>

Bij de beleidsvorming dient er verder rekening mee te worden gehouden dat bovenstaand gezondheidsvoordeel van verplichte verrijking kleiner wordt naarmate er meer vrouwen PMG-supplementen gebruiken rond de conceptie. Een andere factor die een rol kan spelen bij de beleidsvorming is de vraag of voorlichting al voldoende tijd heeft gehad om een optimaal effect te sorteren, laat staan wat het effect van preconceptiezorg zal zijn. Ook bestaat de mogelijkheid om via voorlichting en preconceptiezorg vrouwen in de vruchtbare leeftijd te wijzen op het belang van het gebruik van met PMG-verrijkte producten, die hiervoor speciaal voorzien zouden kunnen worden van een etiket. Het is denkbaar dat een goede preconceptiezorg te zijner tijd de noodzaak om te verrijken grotendeels zal wegnemen.

Ten slotte is het belangrijk dat de effecten van de te kiezen beleidsmaatregelen worden gemonitord. Daarbij moet dan gekeken worden naar: het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus, de inname van PMG uit de voeding door kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en ouderen en het optreden van maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, beroerte en kanker van de dikke darm.

---

## 7.7 Conclusie

Voorlichting heeft het gebruik van PMG rond de conceptie tot op zekere hoogte verbeterd, met name onder hoog opgeleide vrouwen met een Nederlandse achtergrond. Ook is de afgelopen tien jaar het aantal foetussen met een neurale buisdefect afgenomen. Voorlichting heeft vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of een lage opleiding tot nu toe onvoldoende bereikt. Een mogelijk gevolg hiervan is het feit dat vrouwen met een Mediterrane achtergrond een hoger risico lijken te lopen op een kind met een neurale buisdefect dan Nederlandse vrouwen.

Preconceptiezorg kan mogelijk het gebruik van PMG aanzienlijk verbeteren. Voorlichting en preconceptiezorg kunnen echter nooit bewerkstelligen dat alle

---

\* In de loop van 2008 verschijnt er een advies van de Gezondheidsraad over de voorzorgsbenadering.

---

vrouwen rond de conceptie een PMG-supplement gebruiken. Een deel van de zwangerschappen in Nederland is namelijk ongepland (ongeveer 9 à 15 procent). Bovendien is een deel van de vrouwen wel bekend met het advies, maar gebruikt het toch geen PMG supplement of begint te laat.

Er bestaan twee vormen van verrijking, verrijking van specifieke voedingsmiddelen en verrijking van basisvoedingsmiddelen. Met betrekking tot de preventie van neurale buisdefecten heeft verrijking van specifieke producten als nadeel dat het per definitie onzeker is of de doelgroep wordt bereikt. Daarnaast acht de commissie het waarschijnlijk dat kinderen met het momenteel toegestane niveau van verrijking de aanvaardbare bovengrens van inname structureel zullen overschrijden. Bij de berekening van de vrijstelling voor verrijking met PMG is namelijk geen rekening gehouden met de aanvaardbare bovengrenzen van kinderen.

Verrijking van basisvoedingsmiddelen is beter te sturen dan verrijking van specifieke producten. Verrijking van basisvoedingsmiddelen kan het risico op een kind met een neurale buisdefect verlagen. Scenarioberekeningen wijzen uit dat deze gezondheidswinst uitgedrukt in DALY's veel groter is dan het toegenomen risico op maskering van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Daarnaast zijn er tegenwoordig analysemethoden voor de bepaling van de vitamine B<sub>12</sub> status die ook werken bij een hoge PMG-inname. Bij neurologische klachten kan met deze analysemethoden worden vastgesteld of de klachten door een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie worden veroorzaakt.

De nadelige effecten die in de DALY's verdisconteerd zijn (maskering vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie en bloedarmoede door foliumzuurtekort), zijn niet relevant voor kinderen. Daarom komen kinderen niet voor in de *risk-benefit* analyse. Verrijking van brood en broodvervangers met 200 microgram PMG per 100 g meel in het eindproduct zal leiden tot een overschrijding van de aanvaardbare bovengrens met maximaal 4 tot 10 microgram PMG per dag door 2 procent van de kinderen. In de theoretische situatie dat alle kinderen een PMG-supplement gebruiken, zal 10 procent van de kinderen de aanvaardbare bovengrens van inname overschrijden met maximaal 56 tot 60 microgram PMG per dag. In werkelijkheid ligt het gebruik van supplementen met PMG door kinderen op 4 tot 9 procent. Daarom zal de frequentie van overschrijding dus beperkt zijn.

Volgens een derde berekening kunnen met de combinatie van verrijking van basisvoedingsmiddelen met suppletie meer kinderen met een neurale buisdefect worden voorkomen dan met een van deze twee beleidsmaatregelen alleen. Het effect van verrijking van basisvoedingsmiddelen zal kleiner worden naarmate het percentage vrouwen dat een PMG-supplement gebruikt hoger is.

De commissie is van mening dat de berekeningen een indruk geven van de relatieve effecten van verschillende beleidsmaatregelen en verrijkingsscenario's, maar dat de getallen niet op zich kunnen worden gebruikt.

Naast bovenstaande afwegingen spelen ook juridische en ethische aspecten een rol. Een belangrijke vraag op dat terrein is of de hele bevolking kan worden blootgesteld aan PMG, zonder daar zelf baat bij te hebben, terwijl slechts een kleine groep gezondheidswinst kan boeken. Gezien de onzekere effecten van hoge doseringen PMG bij kanker van de dikke darm, zou bij de keuze rond verrijking een strategie op basis van het voorzorgsbeginsel wenselijk zijn\*.

---

\* In de loop van 2008 verschijnt er een advies van de Gezondheidsraad over de voorzorgsbepaling.

---

---

## Conclusies en aanbevelingen

---

### 8.1 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

De aanwijzingen voor een verband tussen foliumzuur en kanker zijn onvoldoende hard

Sinds de publicatie van de voedingsnormen voor foliumzuur in 2003 zijn nieuwe onderzoeken gepubliceerd naar de relatie tussen foliumzuur en het risico van hart- en vaatziekten, kanker van de dikke darm en andere aandoeningen.

Het belangrijkste dat daaruit naar voren komt is dat zowel een lage inname van foliumzuur uit voedingsmiddelen (150 tot 300 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten) als een hoge inname van PMG uit supplementen (0,8-2,5 milligram PMG per dag) mogelijk samenhangt met een hoger risico op kanker van met name de dikke darm ten opzichte van een inname van 300 tot 500 microgram voedingsfoliumzuur equivalenten. De aanwijzingen zijn echter nog onvoldoende sterk om een conclusie te trekken over de positieve of negatieve rol van foliumzuur uit de voeding bij het ontstaan, de groei of de behandeling van kanker in het algemeen en van kanker van de dikke darm in het bijzonder.

Ook de bewijskracht van de onderzoeken over de relatie met andere aandoeningen vindt de commissie vooralsnog onvoldoende. Daarom weegt de commissie de nieuwe wetenschappelijke inzichten niet mee in haar *risk-benefit* afweging.

---

Wel zijn er nieuwe aanwijzingen die nader onderzoek vergen. Zo lijkt PMG-suppletie rond de conceptie ook te beschermen tegen andere aangeboren afwijkingen dan een neurale buisdefect. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een hoge inname van PMG mogelijk het risico op tweelingzwangerschappen vergroot. Ook zijn er aanwijzingen dat extra PMG mogelijk het risico op een beroerte vermindert. Wat betreft het effect van extra PMG op ouderen: er zijn vooralsnog onvoldoende aanwijzingen om te bepalen of dit het cognitief functioneren van ouderen negatief beïnvloedt en of het ouderen kan beschermen tegen depressie, botbreuken en gehoorverlies.

De aanvaardbare bovengrens geldt ook voor personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status

De commissie gaat er vanuit dat de aanvaardbare bovengrens van 1 milligram PMG per dag ook geldt voor personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status ofwel een milde vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. In het Gezondheidsraadadvies *Risico's van foliumzuurverrijking* uit 2000 werd nog gesproken over mogelijk negatieve effecten op de cognitieve functie van een hoge PMG-inname bij personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status. De huidige bovengrens is gebaseerd op patiënten met neurologische klachten door een ongediagnosticeerde, ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie.

Het op dit moment beschikbare onderzoek is beperkt en geeft op dit punt geen uitsluitsel. Het lijkt de commissie echter onwaarschijnlijk dat bij verrijking met PMG personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status een groter risico lopen op neurologische klachten dan personen met een ernstige vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Met andere woorden: de commissie denkt dat de aanvaardbare bovengrens personen met een onvoldoende vitamine B<sub>12</sub> status voldoende bescherming biedt.

---

## 8.2 De Nederlandse inname van foliumzuur

Het gebruik van PMG-supplementen door vrouwen rond de conceptie is onvoldoende

Het juiste gebruik van extra PMG door aanstaande moeders – van minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie – is de afgelopen tien jaar toegenomen. Het gebruik van PMG rond de conceptie is zeker onder hoogopgeleide vrouwen met een Nederlandse achtergrond één van de hoogste ter wereld. In dezelfde periode is ook het aantal foetussen met een neurale buisdefect afgeno-

---

men. Desalniettemin is het gebruik van extra PMG nog steeds onvoldoende. Ruim driekwart van de vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of lage opleiding en ongeveer de helft van de vrouwen met een Nederlandse achtergrond gebruikt geen PMG-supplement rond de conceptie of begint te laat. Verder is het risico op een kind met een neurale buisdefect hoger onder vrouwen met een Mediterrane achtergrond dan onder vrouwen met een Nederlandse achtergrond.

De inname en de foliumzuurstatus van de Nederlandse bevolking lijken niet optimaal

Voedselconsumptieonderzoek suggereert dat ongeveer de helft van de Nederlandse volwassenen een te lage foliumzuurinname heeft. Beperkt beschikbaar statusonderzoek zwakt deze suggesties af: de voorziening van foliumzuur is mogelijk onvoldoende bij 8 tot 25 procent van de volwassenen en ouderen. De status van kinderen tot 19 jaar is slechts onderzocht in één onderzoek, maar lijkt goed. Er zijn geen aanwijzingen dat een foliumzuurstatus die volgens de huidige normen onvoldoende zou zijn, ook klinische problemen geeft.

---

### **8.3 Effecten van buitenlandse beleidsmaatregelen**

Voorlichting over PMG heeft vrouwen uit kwetsbare groepen minder goed bereikt

Voorlichting kan het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie bevorderen in vrouwen met een geplande zwangerschap. De ervaringen in het buitenland leren dat vrouwen met een lage opleiding of een lage sociaal economische status, jonge vrouwen en vrouwen met een niet-westerse achtergrond minder goed bereikt zijn door voorlichting.

Verrijking van specifieke producten is geen garantie voor een betere foliumzuurvoorziening van vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte producten kunnen de foliumzuurstatus verbeteren, maar er is geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze producten gebruiken. Daarom kan met deze vorm van verrijking niet bij alle vrouwen de foliumzuurstatus zodanig worden verbeterd dat het risico op een kind met neurale buisdefect wordt verlaagd.

Verrijking van specifieke producten en basisvoedingsmiddelen samen kunnen leiden tot een te hoge inname

Er is berekend dat de combinatie van verrijking van specifieke producten en basisvoedingsmiddelen met PMG - los van eventueel supplementgebruik - kan leiden tot een te hoge inname, vooral bij jonge kinderen. Daarom is in Groot-Brittannië en Duitsland geadviseerd om vrijwillige verrijking van specifieke producten met PMG te beperken als wordt overgegaan tot verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen.

Verrijking van basisvoedingsmiddelen heeft geleid tot 30 tot 50 procent minder neurale buisdefecten

Er zijn aanwijzingen dat de introductie van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG in de Verenigde Staten, Canada en Chili – landen met een relatief laag percentage geplande zwangerschappen – geleid heeft tot een afname van 30 tot 50 procent in het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus. Dit is in lijn met de bevindingen uit interventieonderzoek dat het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie het risico van een kind met een neurale buisdefect met minstens 50 procent vermindert.

Het is niet uit te sluiten dat verrijking van basisvoedingsmiddelen tot meer maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie leidt

Onderzoeken in de Verenigde Staten en Canada naar het effect verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG op het optreden van een daardoor niet-opgemerkte (gemaskeerde) vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zijn niet eensluidend. Sommige vinden geen veranderingen, terwijl andere een toename vinden.

Wel zijn er meer volwassen supplementgebruikers met een te hoge inname van PMG

Er zijn aanwijzingen dat onder Amerikaanse volwassenen sinds de invoering van verplichte verrijking van basisvoedingsmiddelen een te hoge inname van PMG vaker voorkomt, vooral onder supplementgebruikers. Hoe vaak een te hoge inname van PMG voorkomt onder vrouwen die rond de conceptie een supplement gebruiken is onduidelijk. Die onduidelijkheid is er ook als het gaat om kinderen. Uit scenarioberekeningen komt desalniettemin naar voren dat kinderen

een grotere kans hebben op een te hoge inname van PMG uit verrijkte producten en supplementen dan volwassenen.

---

#### 8.4 Effecten van de Nederlandse beleidsmaatregelen

Voorlichting en preconceptiezorg zijn nodig, maar bereiken niet alle vrouwen

Voorlichting heeft het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie tot op zekere hoogte bevorderd. Ook preconceptiezorg lijkt het gebruik van PMG-supplementen nog aanzienlijk te kunnen bevorderen. Beide zijn echter ontoereikend om alle vrouwen aan het (tijdig) gebruik van PMG rond de conceptie te krijgen, aangezien ongeveer 9 à 15 procent van alle zwangerschappen in Nederland ongepland is.

Met de huidige vrijwillige verrijking kunnen kinderen te veel PMG binnenkrijgen

De commissie acht het zeer waarschijnlijk dat met het momenteel toegestane niveau van vrijwillige verrijking en de nieuwe Europese claimverordening kinderen een te hoge inname van PMG kunnen krijgen uit enkel vrijwillig verrijkte producten.

Dit vindt de commissie onwenselijk. Zij is van mening de aanvaardbare bovengrenzen voor kinderen in acht moeten worden genomen, iets wat niet is gebeurd bij het vaststellen van de vrijstelling voor vrijwillige verrijking met PMG. De aanvaardbare bovengrenzen van kinderen zijn afgeleid van die van volwassenen, die gebaseerd zijn op het maskeren van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Deze maskering is echter niet relevant voor kinderen, maar er is maar zeer weinig onderzoek gedaan naar mogelijke gezondheidsrisico's van PMG bij kinderen. Bekend is alleen dat het gebruik van hoge doses PMG, tot 5 mg per dag, door zwangere vrouwen niet schadelijk is voor het ongeboren kind.

Het beperken van het PMG-gehalte van supplementen helpt een te hoge inname bij kinderen te voorkómen. Dit is trouwens niet alleen zinvol bij supplementen voor kinderen, maar ook bij supplementen voor volwassenen. Verder kan het tegengaan van een grote mate van oververrijking, zoals gerapporteerd in de Verenigde Staten, een te hoge inname van PMG beperken.

## Gezondheidswinst kan door suppletie, maar ook door verrijking van basisvoedingsmiddelen

In dit advies is berekend dat het verhogen van het aantal vrouwen dat op de juiste manier een PMG-supplement gebruikt in combinatie met een laag niveau van verrijking van basisvoedingsmiddelen – equivalent aan 150 microgram PMG per 100 g meel in brood en broodvervangers na bereiding – het meest effectief lijkt om het risico van een kind met een neurale buisdefect te verlagen. Deze conclusie wordt ondersteund door een *risk-benefit* afweging die aantoont dat uitgedrukt in DALY's de gezondheidswinst van verrijking van basisvoedingsmiddelen veel groter is dan het toegenomen risico op maskering van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie.

In een *risk-benefit* afweging kunnen echter alleen eindpunten worden meegenomen waarvan een dosiseffect relatie bekend is. Mogelijke gezondheidseffecten waarover vooralsnog onvoldoende bekend is om deze mee te wegen zijn het risico van kanker van de dikke darm en de overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname door kinderen.

Epidemiologisch en interventie-onderzoek suggereert dat zowel een lage inname van foliumzuur uit voedingsmiddelen als hoge inname van PMG uit supplementen mogelijk samenhangt met een hoger risico op kanker van met name de dikke darm ten opzichte van de aanbevolen inname van foliumzuur.

Uit scenarioberekeningen blijkt dat bij een iets hoger niveau van verrijking van brood en broodvervangers het risico op overschrijding en de mate van overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname door kinderen beperkt is. Verplichte verrijking van brood en broodvervangers\* zal leiden tot een structureel te hoge gebruikelijke inname door maximaal 2\*\* procent van de kinderen van 1 tot en met 3 jaar. Het niveau van overschrijding is naar schatting maximaal 4 tot 10 microgram PMG per dag. In het theoretische geval dat alle kinderen een supplement met PMG gebruiken, overschrijdt maximaal 10 procent van de kinderen de aanvaardbare bovengrens van inname met maximaal 54 tot 60 microgram per dag. Deze 10 procent is een aanzienlijke overschatting omdat in werkelijkheid ongeveer 4 procent van de 1 tot en met 3 jaar oude kinderen een supplement met PMG gebruikt. Bij het eerder genoemde lagere verrijkningsniveau\*\*\* bedraagt – zonder supplementgebruik – de overschrijding 1 procent. Bij deze berekeningen is geen rekening gehouden met de inname uit specifieke verrijkte producten.

---

\* 200 microgram PMG per 100 g meel na bereiding.  
\*\* afhankelijk van het gekozen scenario.  
\*\*\* 150 microgram PMG per 100 g meel na bereiding.

---

---

## 8.5 Aanbevelingen

### Kies beleidsmaatregelen die gezondheidswinst opleveren

In dit advies staat de vraag centraal welke beleidsmaatregel of combinatie van beleidsmaatregelen het meest geschikt is om de foliumzuurvoorziening van de Nederlandse bevolking te waarborgen.

De commissie heeft als uitgangspunt gekozen dat zowel suppletie als verrijking een klinisch voordeel moet hebben – dat wil zeggen: moet leiden tot gezondheidswinst. Dit is een ander uitgangspunt dan dat van de Commissie Voedingsnormen, die bij het vaststellen van voedingsnormen voor foliumzuur naast klinische maatstaven ook biochemische maatstaven (bloedwaarden) heeft gehanteerd om het adequate niveau van inname vast te stellen. Hoewel de foliumzuurstatus van 8 tot 25 procent van de volwassen Nederlanders naar biochemische maatstaven mogelijk onvoldoende is, vormt dit op zich geen aanleiding om over te gaan op suppletie of verplichte verrijking. Er is namelijk geen klinisch nadeel bekend van een onvoldoende foliumzuurstatus.

Tabel 8.1 schetst de positieve, negatieve en onzekere effecten van verschillende beleidsmaatregelen en geeft beperkingen en voorwaarden aan.

### Investeer meer in voorlichting over suppletie en zet preconceptiezorg op

De commissie beveelt aan om de voorlichtingsactiviteiten over het gebruik van PMG rond de conceptie structureel uit te breiden, zeker omdat de doelgroep zich steeds vernieuwt. Ook zou preconceptiezorg moeten worden ingevoerd. Bij de uitbreiding van de voorlichtingsactiviteiten en de invoering van preconceptiezorg zou blijvend extra moeten worden geïnvesteerd in voorlichting en zorg aan vrouwen met een niet-Nederlandse achtergrond of een lage opleiding.

Dit advies geldt los van eventuele beleidsmaatregelen rond verrijking. Het advies om van minimaal vier weken voor tot acht weken na de conceptie een PMG-supplement te gebruiken, moet ook dan gehandhaafd blijven.

Tabel 8.1 Overzicht van voor- en nadelen van verschillende beleidsmaatregelen.

Beleidsmaatregel: blootgestelde groep	Optreden neurale buisdefect t.o.v. huidige situatie <sup>a,b</sup>	Overschrijding van aanvaardbare bovengrens	Risico's	Onzekerheden	Beperkingen en voorwaarden
Suppletie: vrouwen rond de conceptie	Afname	Niet	Onbekend	Kanker van de dikke darm	9 à 15 procent van de zwangerschappen in Nederland is ongepland en dus onbeschermd.
50 % volgens richtlijnen	-5 tot -7 %	0			
70 % volgens richtlijnen	-12 tot -16 %	0			
Preconceptiezorg: vrouwen rond de conceptie	Afname	Niet	Onbekend	Kanker van de dikke darm	9 à 15 procent van de zwangerschappen in Nederland is ongepland en dus onbeschermd.
	-16 tot -21 % <sup>c</sup>	0			
Verrijking van specifieke producten: gehele bevolking	Onzeker	Zeer waarschijnlijk door kinderen	Maskering van vitamine B <sub>12</sub> deficiëntie bij ouderen	Kanker van de dikke darm	Er zijn geen gegevens beschikbaar over de huidige inname van PMG uit vrijwillig verrijkte producten.
Verrijking van basisvoedingsmiddelen: gehele bevolking	Afname	Zeer waarschijnlijk	Maskering van vitamine B <sub>12</sub> deficiëntie bij ouderen	Kanker van de dikke darm	Verrijking van basisvoedingsmiddelen kan alleen worden geïntroduceerd als de vrijstelling voor vrijwillige verrijking van specifieke producten met PMG wordt opgeheven. Hiervoor moeten Europese regelingen worden geëvalueerd.
100 microgram PMG per dag	-5 tot -11 %	1 % van de kinderen van 1 tot en met 3 jaar. 20 % indien daarnaast een supplement met gemiddeld 120 microgram PMG per dag wordt gebruikt	33 meer gevallen		

<sup>a</sup> In de huidige situatie gebruikt 35 % van de vrouwen een PMG-supplement rond de conceptie volgens de richtlijnen.

<sup>b</sup> Het aantal foetussen met een neurale buisdefecten bedroeg in de periode 2000 tot en met 2004 124 per jaar.

<sup>c</sup> In het geval 80 procent van de vrouwen een PMG-supplement rond de conceptie gebruikt, berekend op dezelfde manier als in tabel 7.3.

Overweeg daarnaast verrijking van basisvoedingsmiddelen met PMG in te voeren en die van specifieke voedingsmiddelen te staken

Voorlichting kan het gebruik van PMG rond de conceptie tot op zekere hoogte verbeteren, maar zal nooit bewerkstelligen dat alle vrouwen die zwanger raken tijdig een PMG-supplement gebruiken. Het suppletie-advies gaat namelijk om de vroege fase van de zwangerschap en vraagt dan ook om een bewuste en tijdige keuze. Een klein deel van de zwangerschappen in Nederland (9 tot 15 procent) is echter ongepland en een deel van de vrouwen die bekend zijn met het advies

gebruikt toch geen PMG-supplement of begint te laat. Om dat op te vangen kan met verrijking van basisvoedingsmiddelen, zoals brood en broodvervangers, een bodem onder de inname van PMG door vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gelegd. Deze zou overigens niet in de volledige behoefte voorzien. Daarom blijft het gebruik van PMG-supplementen rond de conceptie nodig.

Op dit moment verrijken levensmiddelenfabrikanten in Nederland alleen specifieke producten op vrijwillige basis. Dit is geregeld via een vrijstelling. De commissie vindt dat het huidige vrijstellingsbeleid – waarbij het toegestaan is 100 microgram PMG per 100 kilocalorieën aan voedingsmiddelen toe te voegen – zodanig zou moeten worden beperkt dat kinderen niet langer het risico lopen te veel PMG binnen te krijgen. Daarnaast biedt deze verrijking geen garantie dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd deze producten zullen gebruiken.

Met verrijking van basisvoedingsmiddelen kan de inname van PMG van nagenoeg alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden verhoogd. Een voorbeeld hiervan is het verhogen van de PMG-inname van vrouwen met gemiddeld 100 microgram PMG per dag door het verrijken van brood en broodvervangers met 150 microgram PMG per 100 gram meel na bereiding.

Dit niveau van verrijking vindt de commissie aanvaardbaar, op voorwaarde dat de verrijking met PMG van specifieke producten wordt gestaakt, omdat anders kinderen een te hoge inname krijgen.

Het voordeel van brood- en broodvervangers als te verrijken producten is dat de spreiding in de inname relatief beperkt is ten opzichte van andere producten zoals bijvoorbeeld dranken. Ook zijn er aanwijzingen dat de inname van brood en broodvervangers door jongvolwassenen met een Turkse of Marokkaanse achtergrond even hoog of zelfs hoger is dan dat door jongvolwassenen met een Nederlandse achtergrond. Wel zou de herkomst van het meel dat wordt gebruikt voor de productie van brood en broodvervangers moeten worden gecontroleerd, evenals het gebruik ervan door de verschillende bevolkingsgroepen. De commissie is geen voorstander van de verrijking van al het meel. In dat geval zouden bijvoorbeeld koekjes en cakes een voedingsclaim kunnen krijgen omdat ze gemaakt zijn van meel met extra PMG, wat verwarrend is voor de consument.

### Neem daarvoor de Europese regelgeving onder de loep

De door de commissie bepleite voorwaarden bij verrijking – het beperken of staken van de verrijking van specifieke producten – lijken op dit moment op gespannen voet te staan met de afspraak binnen de Europese Unie om geen belemmering voor de vrije handelsmarkt op te werpen. Deze afspraak klinkt door in het Arrest van het Europese Hof uit 2004, dat erop neer komt dat verrijkte pro-

---

ducten alleen mogen worden geweigerd als zij een specifiek gevaar voor de volksgezondheid vormen. Vanuit volksgezondheidskundig oogpunt beveelt de commissie aan de regelgeving op dit gebied onder de loep te nemen.

Ook is het mogelijk om in het licht van nieuwe wetenschappelijke inzichten de door de Europese Voedselveiligheid Autoriteit vastgestelde aanvaardbare bovengrens voor PMG te evalueren. Als de aanvaardbare bovengrens wordt bijgesteld, kan dit een basis vormen voor het aanpassen van het huidige vrijstellingsbeleid.

**Blijft het bij het oude, zorg dan voor meer sturing en duidelijkere etikettering**

Het is voor de overheid wel mogelijk om vrijwillige verrijking van voedingsmiddelen via overleg met producenten te sturen. Daarnaast is het bijvoorbeeld mogelijk om voedingsmiddelen die vrijwillig verrijkt zijn met PMG duidelijker te etiketteren en deze via voorlichting en preconceptiezorg aan te bevelen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

**Gebruik bij de keuze rond verrijking een strategie op basis van voorzorg**

Welke keuze ook wordt gemaakt, een strategie op basis van voorzorg\* is aan te bevelen, zoals gebruikelijk is bij vraagstukken waarbij onzekerheid over ernstige risico's een belemmering vormt voor de besluitvorming. Bij deze strategie wordt in de beleidsvorming rekening gehouden met een *worst-case* scenario, ook al is de onderbouwing van het risico niet heel hard.

**Voorkom hoe dan ook een te hoge inname van PMG uit verrijkte producten**

De commissie benadrukt dat bij verrijking essentieel is dat de inname van PMG onder de veilige bovengrens van inname blijft. Kinderen lopen bij verrijking het hoogste risico op een overschrijding van deze grens. De aanvaardbare bovengrenzen van kinderen zijn afgeleid van die van volwassenen, die weer gebaseerd zijn op de mate waarin een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie gemaskeerd kan worden, en de nadelige gevolgen die dat kan hebben voor de gezondheid. Deze maskering is weliswaar niet relevant voor kinderen, maar er is zeer weinig onderzoek gedaan naar mogelijke gezondheidsrisico's in deze groep. Ook suggereert onderzoek bij

---

\* In de loop van 2008 verschijnt er een advies van de Gezondheidsraad over de voorzorgsbenadering.

---

volwassenen dat hoge doses PMG de ontwikkeling van kanker van met name de dikke darm kunnen bevorderen.

### Ontraad patiënten met adenomen in de dikke darm voedingssupplementen met PMG

De commissie adviseert artsen om patiënten met goedaardige gezwellen in de dikke darm voedingssupplementen met PMG te ontraden. Dit omdat het niet kan worden uitgesloten dat een hoge PMG-inname de transformatie van een goedaardig gezwel in een kwaadaardig gezwel kan versnellen.

De commissie is verder van mening dat het in het algemeen wenselijk is terughoudend te zijn met het gebruik van voedingssupplementen die meer dan eenmaal de aanbevolen hoeveelheid vitaminen en mineralen bevatten. Dit geldt eveneens voor voedingssupplementen die meerdere malen per dag worden gebruikt, waardoor de dagelijkse inname van vitaminen en mineralen uit voedingssupplementen de aanbevolen hoeveelheid overschrijdt.

### Monitor het effect van de beleidsmaatregelen

De commissie adviseert de inname van PMG uit de voeding door kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en ouderen te volgen. Verder vindt de commissie dat het optreden van een neurale buisdefect bij de foetus moet worden gevolgd.

Andere aandoeningen die zouden moeten worden gevolgd zijn het optreden van maskering van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, hart- en vaatziekten en kanker van de dikke darm. In alle gevallen moet zoveel mogelijk worden aangehaakt bij bestaande registraties, zoals EUROCAT, de voedselconsumptiepeilingen, de kankerregistratie en de registratie van hart- en vaatziekten.

Om te bepalen of, en hoe foliumzuur dat van nature in de voeding voorkomt en PMG het risico dat kanker van de dikke darm ontstaat beïnvloeden, vindt de commissie dat er ook andere vormen van onderzoek – uiteenlopend van dierexperimenteel onderzoek tot interventie-onderzoek – moeten worden uitgevoerd. Ook het effect op het cognitief functioneren moet daarin worden meegenomen. Op grond van de uitkomsten kan het beleid eventueel worden bijgesteld.

### Evalueer de voedingsnormen voor foliumzuur

De commissie is van mening dat de voedingsnormen voor foliumzuur en hun biochemische basis moeten worden geëvalueerd. Statusgegevens geven namelijk aan dat de foliumzuurvoorziening van de Nederlandse bevolking minder slecht is

---

dan de innamegegevens suggereren. Bij de evaluatie zouden onder meer aan bod moeten komen: de verschillen in uitkomst bij gebruik van verschillende bepalingsmethoden, nieuwe inzichten in de biobeschikbaarheid van foliumzuur en de geschiktheid van de normen om de foliumzuurinname te beoordelen met de waarschijnlijkheidsbenadering.

---

# Literatuur

---

- 
- 1 Warenwetbesluit Bereiding en behandeling van levensmiddelen artikel 10. Staatsblad 1992; 678
  - 2 Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten. Staatscourant 1994; 70.
  - 3 Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen. Staatsblad 1996; 311: 1-18.
  - 4 Severs A. Voedingsmiddelen met extra vitamines: Hoe zijn ze wettelijk geregeld? Ned Tijdschr Diëtisten 1996; 51(7/8): 131-133.
  - 5 Hof van justitie van de Europese gemeenschappen. Arrest van het Hof (derde kamer) van 2 december 2004, in zaak C-41/02, betreffende het beroep wegens niet-nakoming artikelen 30 en 36 EG-verdrag. <http://eur-lex.europa.eu/geraadpleegd>: 16-1-2006.
  - 6 Warenwetregeling Vrijstelling toevoeging foliumzuur en vitamine D aan levensmiddelen. Staatscourant 2007; 17 januari(12): 11.
  - 7 Wijziging Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten. Staatscourant 2005; 67
  - 8 Warenwetbesluit voedingssupplementen. Staatscourant 2003; 125
  - 9 Warenwetregeling voedingssupplementen. Staatscourant 2003; 66
  - 10 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.
  - 11 Verordening (EG) nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 20 december 2006 betreffende de toevoeging van vitamines en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen. 2006.
  - 12 Voedingsraad. Advies inzake het toevoegen van essentiële microvoedingsstoffen aan voedingsmiddelen. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1993.
  - 13 Gezondheidsraad. Signalering ethiek en gezondheid 2005. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: publicatie nr. 2005/07.
-

- 14 Voedingsraad. Advies beoordeling effectiviteit van strumaprofylaxe in Nederland. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1993.
- 15 Brussaard JH, Löwik MR, van den Berg H, Brants HA, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 Suppl 3: S46-S50.
- 16 Gezondheidsraad. Richtlijnen Goede Voeding 2000. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr. 2006/21.
- 17 Fransen HP, Waijers PMCM, Jansen EHJM, Ocké MC. Voedingsstatusonderzoek binnen het nieuwe Nederlandse voedingspeilingsysteem. Bilthoven: RIVM; 2005: RIVM rapport 350050002/2005.
- 18 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: publicatie nr. 2000/12.
- 19 Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 156-161.
- 20 Houghton LA, Sherwood KL, Pawlosky R, Ito S, O'Connor DL. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 842-850.
- 21 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatie nr. 2003/04.
- 22 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
- 23 Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.
- 24 Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: publicatie nr 2000/21.
- 25 Wright AJ, Finglas PM, Dainty JR, Wolfe CA, Hart DJ, Wright DM e.a. Differential kinetic behavior and distribution for pteroylglutamic acid and reduced folates: a revised hypothesis of the primary site of PteGlu metabolism in humans. *J Nutr* 2005; 135(3): 619-623.
- 26 Gezondheidsraad/Voedingsraad. Vervolgadvies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 1993.
- 27 Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN e.a. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350(9092): 1666-1669.
- 28 Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358(9298): 2069-2073.
- 29 Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD001056.
- 30 Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(9): 724-731.
-

- 31 van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I e.a. Role of  
cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J*  
*Clin Nutr* 1998; 68(2): 328-334.
- 32 Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London: Food  
Standards Agency; 2003.
- 33 Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with  
Food. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in  
contact with food on a request from the commission related to calcium-L-methylfolate. Question  
number EFSA-Q-2004-007. *The EFSA Journal* 2004; 135: 1-20.
- 34 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ e.a. Lowering  
homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and  
death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*  
2004; 291(5): 565-575.
- 35 Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T e.a. Homocysteine lowering  
and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1578-  
1588.
- 36 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M e.a. Homocysteine lowering with folic  
acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1567-1577.
- 37 Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD e.a. Effect of  
homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and  
end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(10): 1163-1170.
- 38 Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of  
cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296(22):  
2720-2726.
- 39 Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and  
power of the large randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151(2): 282-287.
- 40 Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease:  
judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333(7578): 1114-1117.
- 41 Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H e.a. Improvement in stroke  
mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113(10): 1335-1343.
- 42 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y e.a. Efficacy of folic acid supplementation in stroke  
prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9576): 1876-1882.
- 43 de Bree A, van Mierlo LA, Draijer R. Folic acid improves vascular reactivity in humans: a meta-  
analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 610-617.
- 44 den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S e.a. Homocysteine  
lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary  
embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007; 109(1): 139-144.
- 45 Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous  
thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(11): 761-767.
-

- 46 Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006; 55(10): 1387-1389.
- 47 Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(3): 267-292.
- 48 Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and disease prevention. Norwich: The Stationary Office; 2006.
- 49 Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(22): 1607-1622.
- 50 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(1): 64-76.
- 51 Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2): 434-443.
- 52 Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control* 2006; 17(9): 1209-1213.
- 53 World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: AICR; 2007.
- 54 Bingham S. The fibre-folate debate in colo-rectal cancer. *Proc Nutr Soc* 2006; 65(1): 19-23.
- 55 Gezondheidsraad. Ethanol (ethyl alcohol). Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 06OSH.
- 56 Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS e.a. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 895-904.
- 57 Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey SG, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004; 329(7479): 1375-1376.
- 58 Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson JA, Ma J e.a. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5553-5560.
- 59 Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113(5): 825-828.
- 60 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297(8): 842-857.
- 61 Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G e.a. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7): 1325-1329.
-

- 62 Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E e.a. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007; 2119-2152.
- 63 Sanderson P, Stone E, Kim YI, Mathers JC, Kampman E, Stephen DC e.a. Folate and colo-rectal cancer risk. *Br J Nutr* 2007; 1-6.
- 64 Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS e.a. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297(21): 2351-2359.
- 65 Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6): 1790-1795.
- 66 Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B e.a. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 2006; 136(1): 189-194.
- 67 Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer. *Adv Cancer Res* 2003; 90: 127-156.
- 68 O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology* 2006; 117(1): 1-10.
- 69 van den Donk M, Buijsse B, van den Berg SW, Ocké MC, Harryvan JL, Nagengast FM e.a. Dietary intake of folate and riboflavin, MTHFR C677T genotype, and colorectal adenoma risk: a Dutch case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(6): 1562-1566.
- 70 Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 189-193.
- 71 Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 21-30.
- 72 Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer C e.a. Multivitamin/Mineral supplements and prevention of chronic disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006; May(139): 1-117.
- 73 Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD004514.
- 74 Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB e.a. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9557): 208-216.
- 75 Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM e.a. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 361-370.
- 76 Lewerin C, Matousek M, Steen G, Johansson B, Steen B, Nilsson-Ehle H. Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: a placebo-controlled randomized study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 1155-1162.
-

- 77 Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 193-200.
- 78 Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA e.a. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62(4): 641-645.
- 79 Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, Mungas DM e.a. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 511-517.
- 80 Brouwer I, Verhoef P. Folic acid fortification: is masking of vitamin B-12 deficiency what we should really worry about? *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4): 897-898.
- 81 Bower C, Wald NJ. Vitamin B12 deficiency and the fortification of food with folic acid. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(11): 787-793.
- 82 Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency? *QJM* 1995; 88(5): 357-364.
- 83 Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(8): 680-689.
- 84 Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007; 186(5): 243-248.
- 85 Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, Schouten E, Kok FJ. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(1): 1-9.
- 86 Jansen M, Hulshof KF, Konings E, Brussaard JH. Foliumzuur in Nederland: wat is de gebruikelijke inneming? *Voeding Nu* 2002; Oktober(10): 25-28.
- 87 Waijers PMCM, Slob W, Ocké MC, Feskens EJM. Methode voor schatting van de prevalentie van inadequate innemingen van micronutriënten. Toepassing: foliumzuur. Bilthoven: RIVM; 2004: RIVM rapport no 350010001/2004.
- 88 Waijers PM, Dekkers AL, Boer JM, Boshuizen HC, van Rossum CT. The potential of AGE MODE, an age-dependent model, to estimate usual intakes and prevalences of inadequate intakes in a population. *J Nutr* 2006; 136(11): 2916-2920.
- 89 Gezondheidsraad. Enkele belangrijke ontwikkelingen in de voedselconsumptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: publicatie no. 2002/12.
- 90 Zo eet Nederland 1998. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998. Den Haag: Voedingscentrum; 1998.
- 91 Voedselconsumptiepeilingen in Nederland. VCP-3 1997/1998, VCP-2 1992, VCP-1 1987/1988. Zeist: TNO Voeding; 1998: cd-rom.
- 92 de Boer EJ, Hulshof KFAM, ter Doest D. Voedselconsumptie van jonge peuters. Zeist: TNO; 2006: V6269.
- 93 NEVO-tabel, Nederlands voedingsstoffenbestand. Den Haag: Voedingscentrum; 2006.
-

- 94 de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(6): 1027-1033.
- 95 Kloosterman J, Ocké MC, Verschuren WMM, Jansen EHJM. Folate status in the general Dutch population in the period 1993-1996. Bilthoven: RIVM; 2007.
- 96 van Beynum IM, den Heijer M, Thomas CM, Afman L, Oppenraay-van Emmerzaal D, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 1110-1116.
- 97 de Bree A, Verschuren WM, Bjorke-Monsen AL, van der Put NM, Heil SG, Trijbels FJ e.a. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(3): 687-693.
- 98 Jansen EHJM, Ujcic-Voortman JK, Uitenbroek DG, Ocké MC. Foliuimzuur-, vitamine B12- en homocysteïnestatus van de bevolking van Amsterdam. Bilthoven: RIVM; 2007.
- 99 Durga J, Bots ML, Schouten EG, Kok FJ, Verhoef P. Low concentrations of folate, not hyperhomocysteinemia, are associated with carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2005; 179(2): 285-292.
- 100 Manders M. Nutritional care in old age, the effect of supplementation on nutritional status and performance [Proefschrift]. Wageningen: Wageningen University; 2006.
- 101 de Jong N, Chin A Paw M, de Groot LC, Rutten RA, Swinkels DW, Kok FJ e.a. Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2): 338-346.
- 102 van den Berg H, Finglas PM, Bates C. *Int J Vitam Nutr Res* 1994; 64(4): 288-293.
- 103 Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ. Results of an international round robin for serum and whole-blood folate. *Clin Chem* 1996; 42(10): 1689-1694.
- 104 Owen WE, Roberts WL. Comparison of five automated serum and whole blood folate assays. *Am J Clin Pathol* 2003; 120(1): 121-126.
- 105 Clifford AJ, Noceti EM, Block-Joy A, Block T, Block G. Erythrocyte folate and its response to folic acid supplementation is assay dependent in women. *J Nutr* 2005; 135(1): 137-143.
- 106 Wilson DH, Williams G, Herrmann R, Wiesner D, Brookhart P. Issues in immunoassay standardization: the ARCHITECT Folate model for intermethod harmonization. *Clin Chem* 2005; 51(4): 684-687.
- 107 Hulshof KFAM, Ocké MC, van Rossum CTM, Buurma-Rethans EJM, Brants HAM, Drijvers JJMM e.a. Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 2003. Bilthoven: RIVM; 2004: RIVM rapport 350030002/2004.
- 108 Ocké MC, Buurma-Rethans EJM, Franssen HP. Dietary supplement use in the Netherlands. Current data and recommendations for future assessment. Bilthoven: RIVM; 2005: Report 350100001/2005.
- 109 de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999; 353(9159): 1187.
-

- 110 Meijer WM, de Walle HEK. Verschillen in foliumzuurbeleid en prevalentie van neuralebuisdefecten in Europa; aanbevelingen voor voedselverrijking in een EUROCAT-rapport. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 149: 2561-2564.
- 111 Jansen E, van der Wal M, van Eysden M. Foliumzuuriname van zwangeren nog te laag. *Voeding Nu* 2006; 8: 18-20.
- 112 Jansen MCJF, Rubingh CM, Smits LJM, de Bie RA. Foliumzuurgebruik rondom de zwangerschap. Tweede interimrapportage: Kennis, informatiebronnen en redenen van (niet-)gebruik van foliumzuursupplementen in de PPBS/KOALA studie. Zeist: TNO Voeding; 2003: TNO rapport V4516/02.
- 113 Bakker MK, Cornel MC, de Walle HE. Kennis over en gebruik van periconceptioneel foliumzuur onder allochtone en westerse vrouwen, na de publiekscampagne in 1995. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147(49): 2426-2430.
- 114 de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet* 2007; 10(2): 93-96.
- 115 Mohangoo AD, de Jonge A, Detmar SB. Foliumzuur en allochtonen: resultaten voormeting. Leiden: TNO; 2007.
- 116 de Walle HE, Cornel MC, de Jong-van den Berg LT. Three years after the Dutch folic acid campaign: growing socioeconomic differences. *Prev Med* 2002; 35(1): 65-69.
- 117 de Walle HEK, de Jong-van den Berg L.T.W. Onvoldoende foliumzuuriname rond de conceptie, vooral onder lager opgeleide vrouwen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146(42): 1990-1993.
- 118 Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30(1): 24-9, 46.
- 119 Food Safety Authority of Ireland. Report of the National Committee on Folic Acid Food Fortification. Dublin: Food Safety Authority of Ireland; 2006.
- 120 Food Standards Australia New Zealand. Consideration of mandatory fortification with folic acid. Final assessment report. Proposal P295. Canberra/Wellington: Food Standards Australia New Zealand; 2006. <http://www.foodstandards.gov.au/standardsdevelopment/> geraadpleegd: 20-12-2006.
- 121 Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M e.a. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5): 1134-1141.
- 22 Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Laurent C, Herring A, Royle MH e.a. Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1): 203-210.
- 123 Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF. Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutr* 2004; 7(7): 843-850.
- 124 Bower C, Miller M, Payne J, Serna P. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: who benefits? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(6): 435-444.
-

- 125 de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 121-128.
- 126 Hoey L, McNulty H, Askin N, Dunne A, Ward M, Pentieva K e.a. Effect of a voluntary food fortification policy on folate, related B vitamin status, and homocysteine in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5): 1405-1413.
- 127 Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Yacoub N, Drewnowski A, Hercberg S. Breakfast type, daily nutrient intakes and vitamin and mineral status of French children, adolescents, and adults. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(2): 171-178.
- 128 Food Standards Australia New Zealand. Issues paper mandatory fortification with folic acid. Canberra: Food Standards Australia New Zealand; 2007. <http://www.foodstandards.gov.au/standardsdevelopment/proposals/proposalp295consider2600.cfm> geraadpleegd 26-07-2007.
- 129 Federal Institute for Risk Assessment. Frequently Asked Questions about Folic Acid. <http://www.bfr.bund.de/cd/9289> geraadpleegd: 6-6-2007.
- 130 Federal Institute for Risk Assessment. Folic acid intake of the German population. Final report of the research project. Berlin: Federal Institute for Risk Assessment; 2005.
- 131 Food Standards Agency. Options for improving folate intakes of women of reproductive age and preventing neural tube defects. [Revised version incorporating changes to paragraph 36 reporting the advice of the Committee on Carcinogenicity.]. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsa070504rev.pdf> geraadpleegd: 16-10-2007.
- 132 Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron--worldwide, 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(1): 8-10.
- 133 Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'connor KS, Scott H e.a. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4(1): 20.
- 134 Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002; 132(9): 2792-2798.
- 135 Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C e.a. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: An international assessment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76(10): 693-705.
- 136 Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(17): 362-365.
- 137 Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005; 116(3): 580-586.
- 138 Yang QH, Carter HK, Mulinare J, Berry R, Friedman J, Erickson JD. Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1409-1416.
-

- 139 Lopez-Camelo JS, Orioli IM, da Graca DM, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME e.a. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A* 2005; 135(2): 120-125.
- 140 De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B e.a. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357(2): 135-142.
- 141 De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(11): 919-923.
- 142 Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360(9350): 2047-2048.
- 143 Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167(3): 241-245.
- 144 Anthony S, Dorrepaal CA, Zijlstra AG, de Walle HEK, Verheij JBG, den Ouden AL. *Aangeboren afwijkingen in Nederland: Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties*. Leiden: TNP-PG/JGD; 2001: 2001.063.
- 145 Mills JL, Von K, I, Conley MR, Zeller JA, Cox C, Williamson RE e.a. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(6): 1474-1477.
- 146 Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B-12 concentrations without macrocytosis is higher in the post folic acid fortification period than in the pre folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4): 1187-1192.
- 147 Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(50): 19995-20000.
- 148 Bentley TG, Willett WC, Weinstein MC, Kuntz KM. Population-level changes in folate intake by age, gender, and race/ethnicity after folic acid fortification. *Am J Public Health* 2006; 96(11): 2040-2047.
- 149 Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, Yetley EA, Picciano MF, Rader JI e.a. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 718-727.
- 150 Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 442-450.
- 151 Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DE. Persistence of vitamin B12 insufficiency among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem* 2003; 36(5): 387-391.
- 152 Dietrich M, Brown CJ, Block G. The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(4): 266-274.
- 153 Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007; 7: 41.
- 154 Whittaker P, Tufaro PR, Rader JI. Iron and folate in fortified cereals. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(3): 247-254.
-

- 155 Quinlivan EP, Gregory JF, III. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 221-225.
- 156 Poo-Prieto R, Haytowitz DB, Holden JM, Rogers G, Choumenkovitch SF, Jacques PF e.a. Use of the affinity/HPLC method for quantitative estimation of folic acid in enriched cereal-grain products. *J Nutr* 2006; 136(12): 3079-3083.
- 157 Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food CPatE. CC/07/13 Folic acid - further papers. <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/coc/papers.htm> geraadpleegd: 16-10-2007.
- 158 Food Standards Agency. Board recommends mandatory fortification. <http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/2007/may/folatefort> geraadpleegd: 5-6-0007.
- 159 Food Standards Agency. Consultation on Options to increase folate intakes of young women. <http://www.food.gov.uk/consultations/ukwideconsults/2006/folate> geraadpleegd: 2-8-2007.
- 160 Food Standards Agency. Folic acid fortification. <http://www.food.gov.uk/healthiereating/folicfortification/> geraadpleegd: 4-7-2007.
- 161 When screening is not enough - folic acid fortification news. *J Med Screen* 2007; 14: 159.
- 162 Kamien M. The repeating history of objections to the fortification of bread and alcohol: from iron filings to folic acid. *Med J Aust* 2006; 184(12): 638-640.
- 163 van der Pal-de Bruin KM, van der Heijden PG, Buitendijk SE, den Ouden AL. Periconceptual folic acid use and the prevalence of neural tube defects in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1): 33-39.
- 164 Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptual folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111(5): 399-408.
- 165 van Eijdsden M, van der WM, Bonsel G. Folic acid knowledge and use in a multi-ethnic pregnancy cohort: the role of language proficiency. *BJOG* 2006; 113(12): 1446-1451.
- 166 van der Pal-de Bruin KM, de Walle HE, de Rover CM, Jeeninga W, Cornel MC, de Jong-van den Berg LT e.a. Influence of educational level on determinants of folic acid use. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17(3): 256-263.
- 167 Gezondheidsraad. Plan de campagne. Bevordering van gezond gedrag door massamediale voorlichting. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr. 2006/16.
- 168 Meijer E, Bemelmans K. Veel vrouwen slikken foliumzuur te laat. *Communicatie foliumzuur en zwangerschap door intermediairen. Voeding Nu* 2003; 5(10).
- 169 Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatie nr. 2007/19.
- 170 de Jong-Potjer LC, Elsinga J. Preconception counselling in general practice. Evaluation of a systematic programme inviting couples contemplating pregnancy. [Proefschrift]. Leiden: Universiteit van Leiden; 2006.
- 171 Stichting Erfocentrum. Slik eerst foliumzuur. [www.slikeerstfoliumzuur.nl/over\\_deze\\_site.php](http://www.slikeerstfoliumzuur.nl/over_deze_site.php) geraadpleegd: 27-3-2007.
-

- 172 EUROCAT Northern Netherlands. Prevalence of congenital malformations in the Northern  
Netherlands 1981-2005. Updated 2007, August 1<sup>st</sup>. [http://www.rug.nl/umcg/faculteit/  
disciplinegroepen/MedischeGenetica/Eurocat/professionals/tabellen\\_geraadpleegd](http://www.rug.nl/umcg/faculteit/disciplinegroepen/MedischeGenetica/Eurocat/professionals/tabellen_geraadpleegd): 20-11-2007.
- 173 Anthony S, Kateman H, Brand R, den Ouden AL, Dorrepaal CA, van der Pal-de Bruin KM e.a.  
Ethnic differences in congenital malformations in the Netherlands: analyses of a 5-year birth cohort.  
*Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(2): 135-144.
- 174 Czernichow S, Noisette N, Blacher J, Galan P, Mennen L, Hercberg S e.a. Case for folic acid and  
vitamin B12 fortification in Europe. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2): 156-162.
- 175 Recommended levels of folic acid and vitamin B12 fortification: conclusions. *Nutr Rev* 2004; 62(6 Pt  
2): S62-S66.
- 176 Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DE. Persistence of vitamin B12 insufficiency  
among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem* 2003; 36(5): 387-391.
- 177 Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to  
always add vitamin B-12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2): 572-  
573.
- 178 van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y e.a. Cobalamin  
supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J  
Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(12): M775-M779.
- 179 Dhonukshe-Rutten RA, van Zutphen M, de Groot LC, Eussen SJ, Blom HJ, van Staveren WA. Effect  
of supplementation with cobalamin carried either by a milk product or a capsule in mildly cobalamin-  
deficient elderly Dutch persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 568-574.
- 180 Wiersinga WJ, de Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine B12-  
deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(50): 2789-2794.
- 181 Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH e.a. Oral  
cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial.  
*Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1167-1172.
- 182 Blacher J, Czernichow S, Raphael M, Roussel C, Chadeaux-Vekemans B, Morineau G e.a. Very low  
oral doses of vitamin B-12 increase serum concentrations in elderly subjects with food-bound vitamin  
B-12 malabsorption. *J Nutr* 2007; 137(2): 373-378.
- 183 Richtlijn 2006/125/EG van de Commissie van 5 december 2006 inzake bewerkte voedingsmiddelen  
op basis van granen en babyvoeding voor zuigelingen en peuters (Gecodificeerde versie) (Voor de  
EER relevante tekst). 32006L125-05/12/2006.
- 184 Hulshof KFAM, Jansen MCJF, Doest D, van Aken-Schneyder P. Scenarioberekeningen  
foliumzuurverrijking. Zeist: TNO; 2005: V6265.
- 185 Verkaik-Kloosterman J, Hoekstra J, Verhagen H, Rompelberg CJ. Folic acid fortification. Scenario  
calculation and risk-benefit assessment. Bilthoven: RIVM; 2007.
- 186 Hoekstra J, Kloosterman J, Rompelberg CJ, Kranen Hv, Zeilmaker M, Verhagen H e.a. Integrated  
risk-benefit analyses. Method development with folic acid as example. *Food Chem Toxicol* October  
2007; Epub ahead of print.
-

- 187 Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995; 274(21): 1698-1702.
- 188 Renn O. White paper on risk governance - towards an integrative approach. Genève: International Risk Governance Council; 2005.
- 189 Evidence-based richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. [http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding\\_ebro/default\\_view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/default_view) geraadpleegd: 4-5-2007.
- 190 SIGN 50: A guideline developers' handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html> geraadpleegd: 4-5-2007.
- 191 Geboorte: kerncijfers. Geboorte naar diverse kenmerken. <http://statline.cbs.nl/> geraadpleegd: 31-1-2007.



- 
- A De adviesaanvraag
- 
- B De commissie
- 
- C Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering
- 
- D Innameberekeningen bij verschillende scenario's van foliumzuurverrijking
- 
- E Berekening van het aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect
- 
- F Definities

---

## Bijlagen



---

## De adviesaanvraag

---

Datum aanvraag: 26 januari 2006

Briefkenmerk: VGP/VV 2646726

Een adequate voorziening van de bevolking met essentiële microvoedingsstoffen is van belang voor de volksgezondheid. Van een aantal van deze essentiële microvoedingsstoffen is bekend dat de normale voeding er te weinig van bevat om in de behoefte van (bepaalde groepen van) de bevolking te kunnen voorzien. Daarom voert VWS een actief beleid met betrekking tot deze essentiële microvoedingsstoffen. Dit beleid omvat zowel het gebied van supplementgebruik (vitamine D door peuters, foliumzuur door zwangere vrouwen en vrouwen met een kindwens) als het gebied van de verrijking van levensmiddelen. Zo is de toevoeging van vitamine A en D aan broodmeersels en bak- en braadproducten toegestaan en wordt deze toevoeging gestimuleerd door het Convenant vitaminering smeerbare vetten. Ook de toevoeging jodium aan keukenzout(vervangers), brood en broodvervangers (via broodzout) en vleeswaren (via nitrietpekelzout) is toegestaan.

Aan de andere kant moet voorkomen worden dat men van bepaalde essentiële microvoedingsstoffen teveel binnenkrijgt, omdat dit schadelijk kan zijn voor de gezondheid. Daarom is verrijking van levensmiddelen met essentiële microvoedingsstoffen die een zogenaamde 'smalle marge' hebben, namelijk vitamine A en D, foliumzuur, seleen, koper en zink, in principe verboden. Een 'smalle marge' betekent in dit geval dat de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) en de veilige bovengrens van inneming relatief dicht bij elkaar liggen, waardoor er snel het risico kan ontstaan dat men teveel van een bepaalde vitamine, mineraal of sporelement binnenkrijgt. Om dezelfde reden is de toe-

---

voeging van jodium aan levensmiddelen verboden. Er zijn echter uitzonderingen op deze regels, namelijk de bovengenoemde toevoeging van jodium aan (brood en nitrietpeke1)zout en vitamine A en D aan smeerbare vetten. Door gecontroleerde toevoegingen wordt getracht te voorkómen dat de consument te weinig of teveel binnen krijgt. Voor de overige essentiële microvoedingsstoffen, die geen smalle marge hebben, is verrijking van levensmiddelen toegestaan tot maximaal 100% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid per dagdosering.

Er zijn op dit moment 3 ontwikkelingen gaande die een heroverweging van het microvoedingsstoffenbeleid noodzakelijk maken. Deze ontwikkelingen zijn de volgende:

Als gevolg van het arrest van het Hof (2 december 2004, Commissie Nederland, C-41/102) heeft Nederland het absolute verbod op verrijking met bijv. foliumzuur moeten loslaten. Verzoeken om ontheffing van het verbod op toevoeging microvoedingstoffen mogen alleen worden geweigerd als aangetoond kan worden dat het op de markt brengen van het specifieke product een gevaar voor de volksgezondheid oplevert. Het ontbreken van een voedingskundige noodzaak voor de verrijking van levensmiddelen (tot voor kort voor Nederland een belangrijk argument om ontheffingsverzoeken af te wijzen), mag hierbij volgens het Arrest van het Hof geen argument meer zijn. Over 1-2 jaar zal de EU verordening voor vrijwillige verrijking van levensmiddelen met vitamines, mineralen en bepaalde andere stoffen van kracht worden. Het beleid van verrijking van levensmiddelen met micronutriënten zal daarmee geharmoniseerd zijn binnen de EU. In deze verordening zullen minimum en maximum hoeveelheden van toegevoegde vitamines en mineralen worden vastgesteld. Tegelijk zal dit ook gebeuren voor de voedingssupplementen, waarmee het gevaar van overdosering van microvoedingsstoffen als gevolg van zowel het gebruik van verrijkte voedingsmiddelen als van voedingssupplementen is geminimaliseerd. De verordening gaat echter over vrijwillige verrijking, waardoor het probleem van mogelijke tekorten in de voorziening met essentiële microvoedingsstoffen niet per definitie is opgelost. De verordening geeft lidstaten van de EU echter wel de mogelijkheid om verplichte verrijking van levensmiddelen te handhaven of te introduceren, als dat nodig is voor de volksgezondheid. De vraag is of Nederland de huidige vrijwillige verrijking van smeerbare vetten met vitamine A en D, en de verrijking met jodium van keukenzout, broodzout en nitrietpekelzout, zou moeten handhaven of zou moeten omzetten in een verplichte verrijking. Daarnaast staat de wetenschap niet stil. Positieve gezondheidseffecten van een voorziening met bepaalde microvoedingsstoffen die (ver) uitgaat boven het niveau van de huidige voedingsnormen, komen steeds vaker aan het licht. Omdat hierdoor ook mogelijk een risico ontstaat op een, t.a.v. andere effecten, te hoge inneming, zou een zogenaamde *'risk-benefit'* afweging de basis kunnen vormen voor het VWS beleid. Modellen voor *'risk-benefit'* analyses zijn in ontwikkeling. Een voorbeeld is de vermeende rol van foliumzuur in de preventie van hart- en vaatziekten. In de Verenigde Staten is een afweging gemaakt van de voor en nadelen van extra foliumzuur voorziening, en is besloten tot verplichte verrijking van meel (voor gebruik in o.a. brood). Ierland en het Verenigd Koninkrijk overwegen op dit moment of ze de verrijking van meel met foliumzuur verplicht zullen stellen.

---

De uitdaging waar ik voor sta is het ontwikkelen van een beleid, binnen het kader van de nieuwe Europese regelgeving, waardoor een zo groot mogelijk deel van de bevolking voldoende essentiële microvoedingsstoffen binnenkrijgt, terwijl tegelijkertijd een zo klein mogelijk deel van de bevolking het risico loopt op een inneming die hoger is dan de veilige bovengrens.

In het licht van het bovenstaande vraag ik advies van de GR met betrekking tot de volgende vragen:

Voor welke essentiële microvoedingsstoffen waarvoor in Nederland een voedingsnorm is vastgesteld, en in welke situatie, biedt de normale voeding onvoldoende garanties voor een adequate voorziening van de bevolking of groepen daarvan? Maak hierbij gebruik van voedselconsumptiegegevens, voedingsstatusgegevens, en andere relevante wetenschappelijke informatie. Wat is de beste manier om in die situaties een adequate voorziening met essentiële microvoedingsstoffen te waarborgen? De raad wordt verzocht hierbij per essentiële voedingsstof alle beschikbare beleidsinstrumenten in de overwegingen te betrekken. Wat zou op basis van een *'risk-benefit'* analyse voor essentiële microvoedingsstoffen zoals foliumzuur en vitamine D (en eventuele andere relevante vitamines en/of mineralen) de gezondheidswinst kunnen zijn van een actief verrijgingsbeleid (al dan niet met verplichte toevoegingen) voor (groepen van) onze bevolking?

Ik zou het zeer op prijs stellen als ik medio 2007 uw advies tegemoet kan zien.

w.g.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

H. Hoogervorst



---

## De commissie

- 
- prof. dr. ir. G. Schaafsma, *voorzitter*  
emeritus hoogleraar voeding en levensmiddelen, Wageningen Universiteit /  
voormalig director food and health, TNO, Zeist
  - dr. H. van den Berg  
voedingskundige, Voedingscentrum, Den Haag
  - drs. E.N. Blok, *adviseur*  
beleidsmedewerker, ministerie van VWS, Den Haag
  - dr. H.J. Blom  
klinisch biochemisch geneticus, Vrije Universiteit Medisch Centrum,  
Amsterdam
  - prof. dr. ir. C.P.G.M. de Groot  
hoogleraar voedingsfysiologie met bijzondere aandacht voor het veroude-  
ringsproces en de oudere mens, Wageningen Universiteit
  - dr. M. den Heijer  
endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
  - dr. K.F.A.M. Hulshof  
voedingskundige, voorheen TNO, Zeist
  - prof. dr. P.T.A.M. Lips  
hoogleraar endocrinologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
  - prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens  
hoogleraar toxicologie, Wageningen Universiteit
-

- prof. dr. P.J.J. Sauer  
hoogleraar kindergeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen
- prof. dr. ir. P. van 't Veer  
hoogleraar voeding en epidemiologie, Wageningen Universiteit
- dr. T. Vulsma  
kinderarts en endocrinoloog, Universiteit van Amsterdam Medisch Centrum
- dr. ir. R.M. Weggemans, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

### De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

---

## Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering

---

Gezien het grote aantal onderwerpen is ervoor gekozen om de literatuur met korte zoekacties te selecteren. Voor het beoordelen van de literatuur is uitgegaan van de systematiek die is gehanteerd bij het opstellen van *Richtlijnen Goede Voeding 2006*.<sup>16</sup> De systematiek is in dit advies echter explicieter gemaakt door tabellen op te nemen waarin de conclusies zijn ingedeeld naar niveau van bewijskracht, waarbij wordt verwezen naar de onderzoeken waarop de indeling is gebaseerd. Dit komt in hoofdlijnen overeen met de systematiek die wordt gehanteerd bij *evidence-based* richtlijn ontwikkeling.<sup>189</sup> Verder is de systematiek in onderhavig advies aangescherpt aan de hand van het *SIGN grading system* in die zin dat het hoogste niveau van bewijskracht (A1) alleen systematische overzichtsartikelen van goede kwaliteit betreft.<sup>190</sup>

Het gehanteerde beoordelingssysteem heeft als doel relaties tussen factoren te bepalen. Het is dan ook niet of zeer beperkt geschikt om gegevens over de foliumzuurvoorziening van de Nederlandse bevolking te beoordelen of de effecten van het huidige Nederlandse beleid en is om die reden bij deze onderwerpen niet toegepast.

---

*Tabel C.1* Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken naar interventies met foliumzuur of verbanden tussen foliumzuurinnname of -status en het risico op aandoeningen.<sup>189,190</sup>

Niveau	Type onderzoek
A1	Kwalitatief goede systematische overzichtsartikelen van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau.
A2	Gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend interventie-onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang.
B1	Kwalitatief goede systematische overzichtsartikelen van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van B2 niveau.
B2	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken die zijn genoemd onder A2 of kwalitatief goede cohortonderzoeken of patiëntcontrole onderzoeken.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van de commissie.

*Tabel C.2* Mate van bewijskracht van conclusies.<sup>16,189</sup>

Niveau	
1: Overtuigend	Gebaseerd op 1 systematisch overzichtsartikel (niveau A1) of tenminste 2, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2.
2: Aannemelijk	Gebaseerd op 1 systematische overzichtsartikel (niveau B1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B2.
3: Onvoldoende	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B2 of onderzoek van niveau C.
4: Onvoldoende	Gebaseerd op de mening van de commissie (niveau D).

## Innameberekeningen bij verschillende scenario's van foliumzuurverrijking

Tabel D.1 Waargenomen en gebruikelijke inname van PMG in microgram per dag door kinderen van 1-3 jaar, 4-8 jaar en jongens van 9-13 jaar na verrijking volgens diverse scenario's.<sup>a,184</sup>

	Gemiddelde	Standaard	Minimum	P5	P10	P50	P90	P95	Maximum
		deviatie							
<i>Kinderen 1-3 jaar</i>									
Scenario 1									
Waargenomen	74	39	0	18	30	70	126	151	218
Gebruikelijke	n.b. <sup>b</sup>	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 2									
Waargenomen	84	40	0	24	40	81	143	158	245
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 3									
Waargenomen	87	39	0	30	42	84	146	160	245
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 4									
Waargenomen	100	43	0	44	53	92	155	169	303
Gebruikelijke	102	37	33	49	59	97	151	170	210
Scenario 5									
Waargenomen	103	42	19	47	58	96	156	172	303
Gebruikelijke	106	34	42	57	65	102	151	168	206

Vervolg tabel D.1.

	Gemiddelde	Standaard	Minimum	P5	P10	P50	P90	P95	Maximum
		deviatie							
<i>Kinderen 4-8 jaar</i>									
Scenario 1									
Waargenomen	109	50	0	40	51	105	172	205	269
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 2									
Waargenomen	121	50	0	50	65	114	191	213	319
Gebruikelijke	126	41	46	66	77	122	179	198	240
Scenario 3									
Waargenomen	124	51	0	51	67	117	195	216	319
Gebruikelijke	128	41	47	67	79	124	182	202	244
Scenario 4									
Waargenomen	123	50	0	53	67	116	191	213	319
Gebruikelijke	128	41	48	68	80	124	181	200	242
Scenario 5									
Waargenomen	125	50	0	54	68	117	196	216	319
Gebruikelijke	130	41	50	70	81	126	184	203	246
<i>Jongens 9-13 jaar</i>									
Scenario 1									
Waargenomen	163	69	14	57	81	156	255	296	378
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 2									
Waargenomen	173	71	20	72	90	165	264	314	404
Gebruikelijke	174	56	62	89	105	170	248	273	324
Scenario 3									
Waargenomen	178	71	20	73	94	172	271	314	404
Gebruikelijke	179	57	65	93	110	175	254	279	329
Scenario 4									
Waargenomen	175	72	20	72	92	167	271	314	404
Gebruikelijke	176	58	62	89	106	172	252	278	330
Scenario 5									
Waargenomen	180	72	20	75	95	172	278	314	404
Gebruikelijke	182	58	66	93	110	178	258	283	332
<i>Meisjes 14-18 jaar</i>									
Scenario 1									
Waargenomen	149	64	0	50	63	146	230	250	369
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 2									
Waargenomen	162	65	0	60	81	159	250	279	369
Gebruikelijke	165	44	72	96	110	163	223	242	278
Scenario 3									
Waargenomen	164	65	0	62	82	160	250	279	369
Gebruikelijke	168	44	74	99	113	165	226	224	280

Vervolg tabel D.1.

	Gemiddelde	Standaard deviatie	Minimum	P5	P10	P50	P90	P95	Maximum
Scenario 4									
Waargenomen	163	66	0	60	81	160	251	279	369
Gebruikelijke	167	45	72	97	111	165	225	244	280
Scenario 5									
Waargenomen	165	66	0	62	82	160	251	279	369
Gebruikelijke	169	45	74	99	113	167	228	247	283
<i>Vrouwen 19-50 jaar</i>									
Scenario 1									
Waargenomen	133	65	0	36	54	126	216	247	468
Gebruikelijke	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Scenario 2									
Waargenomen	149	67	0	48	71	144	233	266	490
Gebruikelijke	154	50	61	82	95	149	219	243	294
Scenario 3									
Waargenomen	153	68	0	52	72	148	238	270	490
Gebruikelijke	158	50	63	85	98	152	223	248	300
Scenario 4									
Waargenomen	150	67	0	50	72	147	235	267	490
Gebruikelijke	155	50	62	84	96	150	220	244	295
Scenario 5									
Waargenomen	154	68	0	54	72	150	238	271	490
Gebruikelijke	159	50	65	86	99	154	224	248	300

a Scenario 1: verrijking van brood; scenario 2: verrijking van brood en broodvervangers, scenario 3: verrijking van brood, broodvervangers en koud bereide ontbijtgranen, scenario 4: verrijking van brood, broodvervangers en warm bereide ontbijtgranen, scenario 5: verrijking van brood, broodvervangers en koud en warm bereide ontbijtgranen. Verrijkingsniveau is 200 microgram PMG per 100 g meel na bereiding.

b n.b. niet berekend.

Tabel D.2 Gebruikelijke inname van PMG in microgram per dag door de Nederlandse bevolking na verrijking van brood en broodvervangers<sup>a, 185</sup>

	Gemiddelde	Standaard deviatie	P1	P5	P10	P50	P90	P95	P99
Kinderen 1-3 jaar	80	27	31	42	49	77	115	129	159
Kinderen 4-6 jaar	91	29	33	48	56	88	129	143	172
Jongens 7-10 jaar	127	32	63	79	88	125	168	182	209
Meisjes 7-10 jaar	105	31	45	59	67	102	145	159	186
Jongens 11-14 jaar	144	47	50	73	87	140	205	228	275
Meisjes 11-14 jaar	118	34	46	65	76	117	162	177	207
Jongens 15-17 jaar	185	43	96	121	134	182	242	261	300
Meisjes 15-17 jaar	126	38	46	67	79	123	176	192	223
Mannen 18-50 jaar	165	63	33	72	90	160	247	275	335
Vrouwen 18-50 jaar	117	39	34	59	70	114	168	186	226
Mannen 51-65 jaar	158	58	41	72	88	153	232	258	318
Vrouwen 51-65 jaar	109	42	26	50	62	105	163	183	234
Mannen 65+ jaar	137	54	39	62	76	130	206	235	302
Vrouwen 65+ jaar	107	31	42	62	71	104	146	161	194

<sup>a</sup> Het verrijkniveau is 150 microgram PMG per 100 gram meel na bereiding.

---

## **Berekening van het aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect**

---

Voordat de effectiviteit van suppletie en verrijking met PMG voor de preventie van kinderen met een neurale buisdefect kan worden berekend, is eerst berekend hoeveel kinderen er met een neurale buisdefect zouden zijn geboren wanneer geen enkele vrouw rond de conceptie een supplement met PMG op de juiste manier had gebruikt. De berekeningen houden geen rekening met het onjuist gebruik van een PMG-supplement rond de conceptie, gebruik van multivitaminen met PMG of specifieke, vrijwillig met PMG verrijkte voedingsmiddelen, omdat hierover te weinig gegevens beschikbaar zijn. De veronderstelling is dus dat deze factoren gelijk blijven.

Het aantal kinderen dat zou zijn geboren in 2005 wanneer geen enkele vrouw op de juiste manier een supplement met PMG zou hebben gebruikt

Voor deze berekening is uitgegaan van de volgende getallen:

- In 2005 zijn naar schatting 124 kinderen met een neurale buisdefect geboren (het totale aantal dood- en levendgeborenen bedroeg in 2005 188 670; zie 7.2. Het optreden van een neurale buisdefect).
  - In 2005 heeft 35 % van de vrouwen een supplement met 400 microgram PMG per dag volgens de richtlijnen gebruikt.<sup>109,111,112,117</sup>
  - Het aantal kinderen met neurale buisdefect dat zou kunnen worden voorkomen met een supplement met 400 microgram PMG per dag varieert van 36 %<sup>27,187</sup> tot 47 %<sup>28</sup> of hoger.<sup>29</sup> In onderstaande berekeningen is gerekend
-

met de dosisrespons relaties zoals beschreven door Daly en collega's en Wald en collega's (tabel E.1).<sup>27,28,187</sup>

Tabel E.1 Het effect van PMG op het risico op een kind met een neurale buisdefect.

Microgram PMG per dag	Wald-methode <sup>28</sup> Afname in relatieve risico <sup>a</sup>	Daly-methode <sup>27,187</sup> Afname in relatieve risico
100	13	22
200	23	41
300	30	- <sup>b</sup>
400	36	47
500	41	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Aanvangsfoliumzuurgehalte van serum is 11 nmol per liter.

<sup>b</sup> Niet beschreven.

De berekening van het totale aantal kinderen ( $N_t$ ) met een neurale buisdefect wanneer er geen extra PMG op de juiste manier zou zijn gebruikt door vrouwen rondom de conceptie is als volgt:

- $N_t$  = totale aantal kinderen met een neurale buisdefect wanneer er geen extra PMG op de juiste manier zou zijn gebruikt door vrouwen rondom de conceptie
- $N_{2005}$  = gerapporteerde aantal kinderen met een neurale buisdefect in 2005
- % niet-PMG = % vrouwen dat niet of niet op de juiste manier een PMG-supplement heeft gebruikt rond de conceptie
- % wel-PMG = % vrouwen dat wel op de juiste manier een PMG-supplement heeft gebruikt rond de conceptie
- $RR\text{-afname}_{x00}$  = afname in relatieve risico door gebruik van een supplement met x00 microgram PMG per dag volgens de Wald en de Daly methoden (tabel E.1).

$$NBD_{2005} = \% \text{ niet-PMG} \times N_t + \% \text{ wel-PMG} \times \{1 - (RR\text{-afname}_{x00} / 100)\} \times N_t$$

Voorbeeld:

$$\text{Wald methode : } 124 = 65\% \times N_t + (35\% \times (1-0,36) \times N_t) = 0,874 \times N_t \rightarrow N_t = 142$$

$$\text{Daly methode : } 124 = 65\% \times N_t + (35\% \times (1-0,53) \times N_t) = 0,8355 \times N_t \rightarrow N_t = 148$$

Deze berekening geeft aan dat er in theorie bij afwezigheid van juist gebruik van PMG supplementen er in 2005 ongeveer 145 kinderen met een neurale buisdefect zouden zijn geboren.

Het aantal kinderen met een neurale buisdefect dat kan worden voorkomen door suppletie, verrijking of de combinatie

Voor deze berekening is uitgegaan van de volgende getallen:

- Het 145 keer optreden van een neurale buisdefect per jaar bij afwezigheid van het juist gebruik van een PMG-supplement.
- Omdat ongeveer 9-15 % van de zwangerschappen niet gepland is in Nederland, zal dit deel van de zwangerschappen niet worden bereikt met een suppletieadvies.<sup>109,113</sup> Voor het effect van suppletie is daarom uitgegaan van een lager aantal kinderen met een neurale buisdefect, waarbij is gerekend met de conservatiefste schatting van het aantal geplande zwangerschappen, 85 %. Wanneer alle vrouwen met een geplande zwangerschap het suppletie-advies in theorie zou opvolgen, worden hiermee  $85 \% \times 145 = 123$  van de 145 zwangerschappen van kinderen met een neurale buisdefect bereikt .
- Alle vrouwen zijn aan verrijking is blootgesteld (100 %).
- Er is gerekend met drie verschillende percentages vrouwen dat op de juiste manier een supplement met PMG gebruikt, namelijk 35 % (de huidige situatie), 50 % en 70 %.

Het aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect door suppletie, verrijking of de combinatie is als volgt berekend:

- $N_s$  aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect door suppletie
- $N_v$  aantal te voorkomen kinderen met een neurale buisdefect door verrijking
- $N_{nbd}$  aantal kinderen met een neurale buisdefect.

$$N_s = \% \text{-suppletie} \times (RR\text{-afname}_{400} / 100) \times 123$$

$$N_v = RR\text{-afname}_{100} / 100 \times 145$$

$$N_{nbd} = 145 - \{ \% \text{-wel-PMG} \times (RR\text{-afname}_{300} / 100) \times 123 \} - \{ \% \text{-niet-PMG} \times (RR\text{-afname}_{100} / 100) \times 145 \}$$

Voorbeeld:

$$\% \text{-wel-PMG} = 35$$

$$\% \text{-niet-PMG} = 65$$

$$RR\text{-afname}_{500} = 41$$

$$RR\text{-afname}_{100} = 13$$

$$N_{nbd} = 145 - (0,35 \times 0,41 \times 123) - (0,65 \times 0,13 \times 145) = 115$$

Deze berekening geeft aan dat wanneer 35 % van de vrouwen op de juiste manier een supplement met 400 microgram PMG gebruiken en 100 % van de vrouwen dagelijks 100 microgram PMG uit verrijkte voedingsmiddelen consumeren, er 115 kinderen met een neurale buisdefect zullen worden geboren in plaats van 145.

Het geschatte aantal voorkómen neurale buisdefecten ligt hoger wanneer wordt gerekend met de gemiddelde prevalentie over de periode 1981-2004, de geschatte relatieve effecten zijn wel vergelijkbaar.

---

## **Definities**

---

### *Aanbevolen hoeveelheid*

De inname die voorziet in de behoefte aan een bepaalde voedingsstof van 97,5 procent van de bevolking. Hierbij wordt verondersteld dat deze behoefte normaal verdeeld is.<sup>18</sup>

### *Aanvaardbare bovengrens*

Hoogste niveau van inname waarbij geen schadelijke effecten waargenomen of te verwachten zijn.<sup>18</sup>

### *Adequate inname*

Het laagste niveau van inname dat toereikend lijkt te zijn voor vrijwel de hele bevolking. De adequate inname wordt geschat wanneer onderzoeksgegevens ontoereikend zijn om een gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid vast te stellen.<sup>18</sup>

### *Grenswaardebenadering*

De grenswaardebenadering schat het percentage mensen in een bevolking dat een inname boven of onder een bepaalde voedingsnorm heeft.

### *Gemiddelde behoefte*

De inname die voorziet in de behoefte aan een bepaalde voedingsstof van de helft van de bevolking. De aanbevolen hoeveelheid wordt afgeleid van de gemiddelde behoefte waarbij wordt verondersteld dat de behoefte normaal verdeeld is.<sup>18</sup>

---

### *Restauratie*

Het toevoegen aan voedingsmiddelen van microvoedingsstoffen die verloren zijn gegaan tijdens het productieproces, de opslag en/of de verhandeling. Toevoeging geschiedt dan tot het niveau dat oorspronkelijk aanwezig was in het eetbare deel van het voedingsmiddel of van de grondstoffen daarvoor.<sup>12</sup>

### *Substitutie*

Het vervangen van een voedingsmiddel door een ander voedingsmiddel dat qua uiterlijk, consistentie, smaak, kleur en geur zoveel mogelijk overeenkomt of hetzelfde gebruikersdoel dient.<sup>12</sup>

### *Suppletie*

Het gebruiken van een supplement met microvoedingsstoffen als aanvulling op de voeding.

### *Verrijking*

Het toevoegen aan voedingsmiddelen van een of meerdere microvoedingsstoffen tot een gehalte hoger dan van nature voorkomt in het voedingsmiddel of de grondstoffen daarvoor, ter preventie of correctie van een aangetoond tekort aan een of meer microvoedingsstoffen bij (groepen van) de bevolking.<sup>12</sup>

### *Voeding*

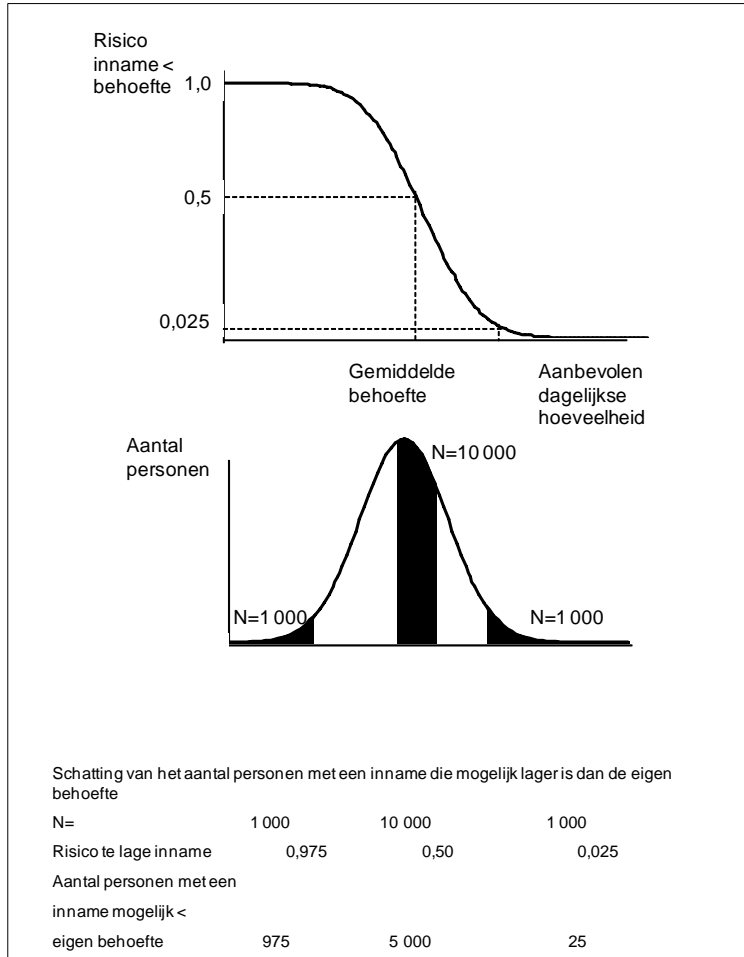
Tenzij nader gespecificeerd, wordt met voeding voedingsmiddelen en supplementen bedoeld.

### *Waarschijnlijkheidsbenadering*

De waarschijnlijkheidsbenadering schat het percentage personen met een inname lager dan de gemiddelde behoefte. Hierbij wordt de verdeling van de gebruikelijke inname gecombineerd met de verdeling van de behoefte in een bevolkingsgroep. De benadering is inzichtelijk gemaakt in figuur F.1, waarin bij bepaalde innamen is berekend hoeveel mensen er een inname hebben die lager is dan de eigen behoefte. In het fictieve voorbeeld is het risico van een te lage inname bij de 1 000 personen met de laagste inname 97,5 %. Dat betekent dat 975 van de 1 000 personen een inname hebben die lager ligt dan hun behoefte. Voor de 10 000 personen met een inname rond de gemiddelde behoefte geldt dat het risico van een te lage inname 50 % is. Dit betekent dus dat er 5 000 personen een inname hebben die onder hun behoefte ligt. Het optellen van al deze schattingen voor alle niveaus van inname per bevolkingsgroep, geeft een schatting van het percentage individuen in de bevolkingsgroep met een inname die onder de behoefte ligt.

---

Als de gemiddelde voorziening voor een bevolkingsgroep boven de adequate inname of de aanbevolen hoeveelheid ligt, geeft dat geen zekerheid dat de behoefte van alle individuen binnen de groep gedekt is. Voor de 1 000 personen met de hoogste inname is in dit voorbeeld het risico van een te lage inname 2,5 %, wat betekent dat er 25 personen in die groep zijn met een inname die lager is dan de behoefte. Het is echter niet mogelijk om de individuen met een te lage inname te identificeren op basis van innamegegevens.<sup>87</sup>



Figuur F.1 Schatting van het aantal personen met een inname die lager is dan de eigen behoefte met de waarschijnlijkheidsbenadering op basis van een theoretische risicoverdeling (A) en een theoretische innameverdeling (B).

