

Onderzoek Moeders van Morgen: gebruik foliumzuur volgens voorschrift rondom zwangerschap blijft een aandachtspunt

Anneke Passier *, Petra Woestenberg en Saskia Vorstenbosch

Bijwerkingencentrum Lareb, Moeders van Morgen, 's-Hertogenbosch.

* Correspondentie: a.passier@lareb.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Passier A, Woestenberg P, Vorstenbosch S. Gebruiken vrouwen foliumzuur volgens voorschrift? Onderzoek Moeders van Morgen. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1742.

KERNPUNTEN

- Over de periode 2014-2019 gebruikt gemiddeld 55% van de zwangere vrouwen foliumzuur gedurende de hele aanbevolen periode, 34% houdt zich niet aan het voorschrift.
- Weinig vrouwen gebruiken geen foliumzuur, dit percentage is gedaald van 5,3 naar 1,5%.
- Er is geen afname van niet-correct gebruik onder foliumzuurgebruiksters.
- Niet-correct gebruik komt meestal (92%) door een te late start, een belangrijk aandachtspunt voor de foliumzuurvoorlichting.
- Risicogroepen die speciale aandacht verdienen zijn vrouwen ≤ 25 jaar, vrouwen met een laag/gemiddeld opleidingsniveau, vrouwen die niet in Nederland zijn geboren en vrouwen met een niet-eerste zwangerschap.

INLEIDING

In Nederland wordt aan vrouwen geadviseerd om dagelijks 0,4 tot 0,5 mg foliumzuur te slikken, vanaf tenminste 4 weken vóór tot 8 weken ná de conceptie [1]. Uit een in 2019 verschenen publicatie van het RIVM blijkt dat recente en adequate gegevens over hoeveel vrouwen zich precies aan dit advies houden ontbreken [2]. Ook is onduidelijk of er afgelopen jaren vooruitgang is geboekt door de ingezette vormen van foliumzuurvoorlichting. Het nut van periconceptioneel gebruik van foliumzuur-supplementen bij de preventie van neuraalbuisdefecten

ABSTRACT

Do women use folic acid according to instructions? Research in the Dutch Pregnancy Drug Register

Objective

To investigate whether correct periconceptional use of folic acid by women in the Netherlands has improved in recent years.

Design and methods

We included women who were enrolled in the Dutch Pregnancy Drug Register in the period 2014-2019. Correct folic acid use was defined as the use of at least 0.4 mg/day of folic acid and/or 'multivitamin pregnant' in the period from at least 4 weeks before conception to at least 8 weeks afterwards. Reported folic acid use was divided into four categories: correct use, incorrect use, unknown period of use, or no use. Trends in folic acid use over time were studied with logistic regression analysis adjusted for demographic and pregnancy-related factors.

Results

On average 55% of all included pregnant women used folic acid correctly, more than 34% reported incorrect use, for 7% the period of use was unknown. Few women used no folic acid (3%), this percentage decreased from 5.3 to 1.5% in the last 5 years. There was no decrease in incorrect use among folic acid users during the period studied. Incorrect use was seen especially among women ≤ 25 years old, women with a low/middle level of education, women who were not born in the Netherlands and women with a not-first pregnancy. Women reporting incorrect use most often (92%) started too late. The trends over time did not differ by age, education level or country of birth.

Conclusion

Over the past 5 years, the percentage of women without any periconceptional use of folic acid decreased, but the percentage of incorrect use among folic acid users did not decrease. There is room for improvement of folic acid use, especially among the identified specific groups of women with the highest scores of incorrect use. In folic acid education, the emphasis should be on the importance of starting on time. This information is ideally offered in a preconception care process.

(NBD) werd al in de jaren negentig aangetoond. Omdat de aanleg van de neurale buis in de eerste weken na de conceptie plaatsvindt, is het van belang dat het gebruik van foliumzuur al gestart wordt vóór de conceptie.

NBD zijn ernstige aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, die ontstaan als de neurale buis niet volledig sluit tijdens de vroege embryonale ontwikkeling. De twee meest voorkomende NBD zijn anencefalie en spina bifida [3].

Middels gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is het preventieve effect van 0,4 mg foliumzuur per dag op eerste NBD zwangerschappen aangetoond [4], naast het nut van hooggedoseerd foliumzuur voor preventie van herhaling van NBD bij zwangerschappen met een hoog risico [5]. Uit een meta-analyse bleek dat gebruik van foliumzuur resulteerde in een reductie van 62% bij primaire preventie en van 70% op herhaling [6].

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of meer vrouwen zich aan het periconceptioneel foliumzuur gebruiksvoorschrift zijn gaan houden in de afgelopen jaren. Hiertoe maken we gebruik van het Moeders van Morgen-cohort.

METHODE

Moeders van Morgen (voorheen genaamd pREGnant) heeft als doel meer inzicht en kennis te krijgen over het gebruik van geneesmiddelen rondom de zwangerschap, zowel geneesmiddelen op recept als vrij verkrijgbare middelen [7]. Ervaringen uit de praktijk worden door zwangere vrouwen systematisch vastgelegd. Dit levert nieuwe inzichten op over de algemene gezondheid en het geneesmiddelengebruik van zwangere vrouwen en over keuzes die gemaakt worden rondom geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode. Deelnemers aan het Moeders van Morgen krijgen per email een uitnodiging voor het invullen van online vragenlijsten, waarvan drie tijdens de zwangerschap en drie na de geboorte. Er worden gegevens vastgelegd met betrekking tot gezondheid en leefstijl, het (mogelijk) gebruik van geneesmiddelen, het verloop van de zwangerschap en bevalling en de gezondheid van het kind. Alle zwangere vrouwen van minimaal 18 jaar die de Nederlandse taal beheersen kunnen deelnemen. Voor dit onderzoek hebben we vrouwen geïncludeerd die deelnamen aan Moeders van Morgen met

een LMP (datum eerste dag laatste menstruatie) tussen 2014 en 2019. De gegevens zoals gerapporteerd in de eerste vragenlijst (ingevuld direct na aanmelding) zijn gebruikt voor dit onderzoek. Indien de eerste vragenlijst was ingevuld bij een zwangerschapsduur korter dan 10 weken (8 weken na conceptie), is ook de informatie meegenomen van de tweede vragenlijst, die wordt toegestuurd bij 17 weken zwangerschapsduur. In beide vragenlijsten wordt gevraagd naar gebruik van foliumzuur: welk product, de dosering, en de periode van gebruik in de zwangerschap (figuur 1). In de eerste vragenlijst wordt tevens gevraagd naar leeftijd, opleiding, geboorteland, of dit de eerste zwangerschap is en of er sprake was van een vruchtbaarheidsbehandeling.

Deelnemers aan het internationale EURAP onderzoek (anti-epileptica gebruik tijdens de zwangerschap), dat onderdeel uitmaakt van Moeders van Morgen, zijn voor deze analyses geëxcludeerd [8]. Dit vanwege de oververtegenwoordiging van deze groep binnen het cohort en omdat deze groep niet representatief is, aangezien foliumzuur geïndiceerd is bij gebruik van sommige anti-epileptica.

We hebben een indeling gemaakt in vier categorieën foliumzuurgebruik. 'Correct gebruik' wanneer vrouwen aangaven dat ze foliumzuur ($\geq 0,4$ mg) en/of 'multivitamine zwanger' hebben gebruikt in de periode van minimaal 4 weken voor conceptie tot minimaal 8 weken erna. Gebruik in slechts een gedeelte van de aanbevolen periode is als 'niet-correct' gebruik gescoord. Foliumzuurgebruik waarvan onbekend was wanneer dit in de zwangerschap was gebruikt, hebben we gedefinieerd als 'periode onbekend'. 'Geen gebruik' betreft vrouwen die geen foliumzuur, in losse vorm of een 'multivitamine zwangeren', hebben gebruikt.

DATA-ANALYSE

Voor het bestuderen van trends in het foliumzuurgebruik over de tijd hebben we logistische regressie analyse uitgevoerd met kalenderjaar van de LMP als continue variabele, gecorrigeerd voor leeftijd, opleidingsniveau, geboorteland, of dit de eerste zwangerschap was en of er sprake was van een vruchtbaarheidsbehandeling. Eerst hebben we de trend in geen gebruik versus wel gebruik van foliumzuur geanalyseerd. Vervolgens hebben we binnen de groep vrouwen die wel foliumzuur gebruikten, de trend in niet-correct versus

FIGUUR 1 VRAGEN OVER FOLIUMZUURGEBRUIK IN DE PREGNANT VRAGENLIJST

gebruik foliumzuur/multivitamine ja/nee
 specificatie 1 = los foliumzuur
 2 = multivitamine zwanger
 3 = andere multivitamine

Wanneer bent u dit gaan gebruiken?

- meer dan 3 maanden voordat ik zwanger werd
- meer dan 4 weken voordat ik zwanger werd
- voordat ik zwanger werd, maar minder dan 4 weken daarvoor
- toen ik wist dat ik zwanger was, namelijk op [datum]
- anders, namelijk (ongeveer) op [datum]
- week [] van de zwangerschap

Gebruikt u dit nog steeds?

- ja
- nee, ik ben gestopt op:
 - datum: [datum]
 - week [] van de zwangerschap

Hoeveel milligram foliumzuur gebruikt(e) u per keer?

- 0,4 milligram
- 0,5 milligram
- 5 milligram
- anders, namelijk [tekst]
- weet ik niet

correct gebruik van foliumzuur geanalyseerd, waarbij vrouwen met een onbekende periode zijn geëxcludeerd. Met een interactieterm hebben we gekeken of de trends in het foliumzuurgebruik over de tijd verschilde tussen laag-/gemiddeld en hoogopgeleide vrouwen, tussen vrouwen in verschillende leeftijdscategorieën en tussen vrouwen die geboren zijn in Nederland of niet. De data zijn geanalyseerd met R-versie 4.0.0 met een statistisch significantie niveau van $P < 0,05$. Vrouwen met missende gegevens zijn geëxcludeerd. Dit betrof minder dan 5% van de studiepopulatie.

RESULTATEN

KARAKTERISTIEKEN

Het Moeders van Morgen-cohort bevat in totaal 4131 vrouwen met een LMP tussen 2014 en 2019 met informatie over foliumzuurgebruik tot minimaal 8 weken na conceptie. De EURAP-deelnemers ($n = 373$) zijn geëxcludeerd: binnen deze groep rapporteerde 70,0%

correct foliumzuurgebruik, 17,7% niet-correct foliumzuurgebruik, 10,2% foliumzuurgebruik met een onbekende periode en 2,1% geen foliumzuurgebruik. Van de overige 3758 vrouwen zijn de karakteristieken vermeld in tabel 1.

MATE VAN (CORRECT) FOLIUMZUURGEBRUIK, GEMIDDELD OVER DE PERIODE 2014-2019

Van alle 3758 deelnemers rapporteerde 55,5% correct foliumzuurgebruik, 34,2% niet-correct foliumzuurgebruik, 7,1% foliumzuurgebruik met een onbekende periode en 3,2% geen foliumzuurgebruik. Het percentage correct foliumzuurgebruik was lager bij vrouwen in de leeftijdscategorie ≤ 25 jaar (36,3%), bij vrouwen met een laag/gemiddeld opleidingsniveau (42,1%), bij niet in Nederland geboren vrouwen (49,2%), en bij vrouwen waarbij het niet de eerste zwangerschap was (53,3%). Bij vrouwen met een vruchtbaarheidsbehandeling werd juist vaker (81,7%) correct foliumzuurgebruik gerapporteerd (tabel 1).

Van alle vrouwen die niet-correct foliumzuurgebruik

rapporteerden, was 92% later dan 4 weken voor de conceptie begonnen en was 12% eerder gestopt dan 8 weken na de conceptie (4% viel in beide categorieën). Twee vrouwen waren op tijd begonnen en lang genoeg doorgedaan, maar waren tussentijds gestopt met het slikken van foliumzuur.

TRENDS OVER DE TIJD

Het percentage vrouwen dat geen foliumzuur gebruikte in de zwangerschap daalde van 5,3% in 2014 naar 1,5% in 2019 (figuur 2). Deze daling was statistisch significant (gecorrigeerde *odds ratio* [OR] = 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 0,72-0,93; P < 0,01). Bij de vrouwen die foliumzuur gebruikten was een lichte, niet-significante afname in het percentage niet-correct gebruik (gecorrigeerde OR = 0,96; 95%-BI = 0,92-1,01;

P = 0,08). De trends in (correct) foliumzuurgebruik over de tijd verschilden niet naar leeftijd, opleidingsniveau of geboorteland.

BESCHOUWING

Dit onderzoek laat zien dat het percentage zwangere vrouwen dat geen foliumzuur gebruikt laag is, en tussen 2014 en 2019 nog verder is afgenomen van 5,3 naar 1,5%. Het merendeel van de vrouwen gebruikt dus wel foliumzuur, echter slechts 55,5% deed dat volgens voorschrift gedurende de hele aanbevolen periode. Bij 34% van de vrouwen was sprake van niet-correct foliumzuurgebruik, meestal werd te laat gestart, soms juist te vroeg gestopt en soms beide. Het percentage niet-correct gebruik onder foliumzuurgebruiksters daalde niet in de afgelopen vijf

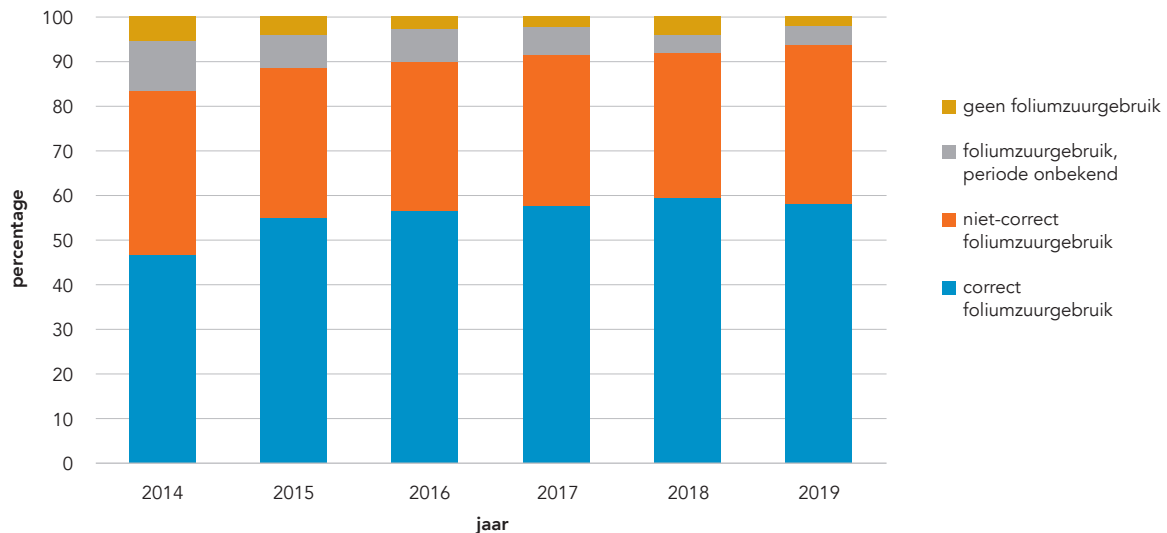
TABEL 1 KARAKTERISTIEKEN VAN DE STUDIEPOPULATIE EN HET FOLIUMZUUR-GEBRUIK

	totaal	foliumzuurgebruik			
	n	correct n (%)	niet-correct n (%)	periode onbekend n (%)	geen n (%)
totaal	3758	2085 (55,5)	1287 (34,3)	267 (7,1)	119 (3,2)
leeftijdscategorie					
• 18 t/m 25 jaar	317	115 (36,3)	149 (47,0)	33 (10,4)	20 (6,3)
• 26 t/m 30 jaar	1495	822 (55,0)	515 (34,5)	114 (7,6)	44 (2,9)
• 31 t/m 35 jaar	1500	878 (58,5)	486 (32,4)	97 (6,5)	39 (2,6)
• ≥ 36 jaar	446	270 (60,5)	137 (30,7)	23 (5,2)	16 (3,6)
opleidingsniveau *†					
• laag/gemiddeld	1028	433 (42,1)	441 (42,9)	106 (10,3)	48 (4,7)
• hoog	2720	1647 (60,6)	844 (31,0)	159 (5,9)	70 (2,6)
geboorteland †					
• Nederland	3548	1984 (55,9)	1198 (33,8)	258 (7,3)	108 (3,0)
• niet Nederland	191	94 (49,2)	78 (40,8)	9 (4,7)	10 (5,2)
vruchtbaarheidsbehandeling †					
• nee (spontaan)	3416	1807 (52,9)	1253 (36,7)	247 (7,2)	109 (3,2)
• ja	338	276 (81,7)	34 (10,1)	20 (5,9)	8 (2,4)
nr. zwangerschap †					
• eerste	1559	914 (58,6)	481 (30,9)	118 (7,6)	46 (3,0)
• niet-eerste	2194	1169 (53,3)	804 (36,7)	149 (6,8)	72 (3,3)

* vrouwen met een laag opleidingsniveau (max. VMBO) zijn vanwege de lage aantallen samengenomen met de categorie gemiddeld (max. VWO)

† totaal aantallen verschilt door missende waarden

FIGUUR 2 FOLIUMZUURGEBRUIK IN DE TIJD



Op basis van kalenderjaar van de datum van de eerste dag laatste menstruatie

jaar. Niet-correct foliumzuur gebruik werd vooral gezien bij vrouwen met een leeftijd ≤ 25 jaar, bij een laag/gemiddeld opleidingsniveau, bij niet in Nederland geboren vrouwen en bij een niet-eerste zwangerschap.

De informatie in Moeders van Morgen is gebaseerd op online zelfrapportage, op meerdere momenten tijdens de zwangerschap [7]. Hierdoor is er weinig kans op *recall bias* en sociaal wenselijke antwoorden. Het geeft betrouwbare informatie over het daadwerkelijk gebruik van de medicatie, inclusief vrij verkrijgbare middelen. De methode is gebruiksvriendelijk en levert de benodigde gedetailleerde informatie (moment van gebruik, dosering) om het gebruik als correct of niet-correct te kunnen scoren. Door de continue dataverzameling is het mogelijk om trends in de tijd te bekijken. In de Moeders van Morgen-vragenlijst wordt niet gevraagd naar de voeding van de deelneemsters; de invloed van foliumzuur-inname of foliumzuur-antagonisme via voedsel is in dit onderzoek dus niet meegenomen.

Bij het interpreteren van de data moet rekening worden gehouden met het feit dat het Moeders van Morgen

cohort niet volledig representatief is voor de Nederlandse zwangere populatie [7]. Onze studiepopulatie bevat relatief veel hoogopgeleide vrouwen, vrouwen met een vruchtbaarheidsbehandeling en vrouwen geboren in Nederland. Daarom zal het gevonden percentage van 55,5% correct foliumzuur gebruik in dit onderzoek waarschijnlijk een overschatting van de werkelijke situatie zijn, aangezien deze oververtegenwoordigde groepen vaker correct foliumzuur gebruikten. Deze oververtegenwoordiging zal geen invloed hebben op de resultaten van de trendanalyses, omdat de trendanalyses waren gecorrigeerd voor demografische en zwangerschapsgerelateerde factoren.

Het percentage correct gebruik bleef in de jaren 2015-2019 schommelen tussen 55 en 58% (46% in 2014). De initiatieven om hierin verbetering te brengen hebben weinig opgeleverd. Verbetering van het foliumzuurbeleid is dus nog onverminderd van belang en zou vooral gericht moeten worden op vrouwen met een leeftijd ≤ 25 jaar, laag/gemiddeld opleidingsniveau, niet-eerste zwangerschap en niet in Nederland geboren vrouwen. Hoewel

er sinds 2008 verschillende projecten zijn geweest om het foliumzuurgebruik te verbeteren bij met name vrouwen met een laag opleidingsniveau en niet-Nederlandse afkomst, verschilden de trends in het foliumzuurgebruik over de tijd niet naar opleidingsniveau of geboorteland. Het is niet duidelijk of de informatie deze vrouwen niet heeft bereikt of dat deze doelgroep de adviezen wel meekrijgt maar niet opvolgt. Voorlichting dient gericht te zijn op informatie over de ernst van NBD en het belang van tijdig starten én lang genoeg doorgaan om de kans hierop te verkleinen. Zorgverleners die betrokken zijn bij vrouwen met een zwangerschapswens kunnen daarbij een belangrijke rol vervullen. Vrouwen met een niet-eerste zwangerschap kunnen ook via het consultatiebureau bereikt worden met deze informatie. De meeste vrouwen die niet-correct foliumzuur gebruikten, begonnen te laat (92%). Er was echter ook een groep die voortijdig stopte (12% van de vrouwen in de groep niet-correct gebruik); dit laatste is gemakkelijk te onder-
vangen door duidelijkere voorlichting.

In de praktijk zal het niet haalbaar zijn om 100% correct gebruik te bereiken, omdat tussen 9 en 15% van alle zwangerschappen in Nederland niet gepland zijn [1]. In de Moeders van Morgen-vragenlijst wordt niet gevraagd of er sprake was van een geplande zwangerschap. Het bevorderen van preconceptiezorg bij geplande zwangerschappen kan in belangrijke mate bijdragen aan optimalisering van het foliumzuurgebruik [9]. Dit is ook te zien aan de 70% correct gebruik onder de EURAP-deelnemers. Deze vrouwen met epilepsie hebben bij een zwangerschapswens meestal een preconceptioneel gesprek met hun behandelaar over eventuele medicatieaanpassingen, waarbij tevens het gebruik van foliumzuur aan de orde zal komen. Ook bij de vrouwen die een vruchtbaarheidsbehandeling – en daardoor een uitgebreid preconceptioneel traject – ondergingen, was de mate van correct gebruik relatief hoog (82%), hoewel bij deze groep eigenlijk een nog hogere score haalbaar zou moeten zijn. Het komt wel redelijk overeen met de score van 76% foliumzuurgebruik die in de meta-analyse van Toivonen e.a. werd gevonden voor studies die in fertilitetsklinieken werden uitgevoerd [14].

Eerdere onderzoeken in de Nederlandse populatie vonden een percentage correct gebruik variërend van 43 tot 55,5% in de totaalgroep, en van 59 tot 65% onder hoog-

opgeleide vrouwen [10-12]. Dit is vergelijkbaar met onze resultaten; van alle deelnemers rapporteerde 55,5% correct foliumzuur, bij hoogopgeleide vrouwen was dit 60,6%. Recent onderzoek onder Belgische vrouwen resulteerde eveneens in een vergelijkbaar percentage van 56% correct foliumzuurgebruik. Ook hier werd vooral te laat gestart bij de groep die niet-correct gebruikte [13]. In een meta-analyse naar preconceptioneel gebruik van foliumzuur wereldwijd kwam het gepoolde percentage van negen Nederlandse studies uit op 60% preconceptioneel gebruik. Dit is relatief hoog ten opzichte van andere (Europese) landen: bijv. Spanje 25%, Engeland 36%, Denemarken 45%, China 46%, USA 49%. Uit deze meta-analyse bleek echter dat in slechts 1/3 van alle geïncludeerde studies informatie beschikbaar was over het daadwerkelijke gebruik, de dosering en de timing, waardoor geen uitspraak mogelijk was over de mate van correct gebruik [14].

Vrouwen worden via Moeders van Morgen niet alleen tijdens de zwangerschap maar ook tot een jaar na de bevalling gevolgd. Bij de huidige analyse zijn alleen de gegevens over het eerste deel van de zwangerschap meegenomen. Bij vervolgonderzoek kunnen we ook de zwangerschapsuitkomst, inclusief aangeboren afwijkingen, meenemen in de analyse. Bij het beschikbaar komen van follow-up data binnen Moeders van Morgen van een groot aantal zwangere vrouwen, zal dat meer inzicht geven in het daadwerkelijke preventieve effect van foliumzuurgebruik op aangeboren afwijkingen.

CONCLUSIE

Over de afgelopen 5 jaar daalde het percentage vrouwen dat periconceptioneel geen foliumzuur gebruikt, echter het percentage niet-correct gebruik onder foliumzuurgebruiksters daalde niet. Er is vooral nog winst te behalen bij vrouwen ≤ 25 jaar, bij een laag/gemiddeld opleidingsniveau, niet in Nederland geboren vrouwen en bij een niet-eerste zwangerschap. Bij de foliumzuurvoorlichting dient de nadruk te liggen op het belang van tijdig starten. Deze informatie wordt idealiter in een preconceptioneel zorgtraject aangeboden. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.