
Risico's van foliumzuurverrijking

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies over de risico's foliumzuurverrijking
Uw kenmerk : GZB/VVB/983757
Ons kenmerk : U 2359/WB/wb/652-B
Bijlagen : 1
Datum : 15 november 2000

Mevrouw de minister,

In haar brief van 23 juli 1998 heeft de toenmalige Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport advies gevraagd over het risico voor de volksgezondheid van de verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur. Een door mij ingestelde commissie heeft haar beraadslagingen over dit onderwerp afgerond. Ik bied u -gehoord de Beraadsgroep Voeding en de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving- het advies hierbij aan.

Uit het advies blijkt dat de commissie in het vormen van haar oordeel ernstig is belemmerd door het ontbreken van systematisch onderzoek naar de veiligheid van foliumzuur. De commissie concludeert dat er in verband daarmee slechts een beperkte mogelijkheid is om via de verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur bij te dragen aan de preventie van neuralebuisdefecten. Ik onderschrijf deze conclusie. Er is immers in ons land voor de preventie van neuralebuisdefecten in beginsel een goed alternatief voorhanden in de vorm van vitaminepreparaten met voldoende foliumzuur. Dit is een extra reden terughoudend te zijn bij het accepteren van risico's die een meer algemene foliumzuurverrijking van voedingsmiddelen zou introduceren. Het gebruik van foliumzuurpreparaten door vrouwen met zwangerschapswens moet mijns inziens door middel van voorlichting verder worden bevorderd.

Hoogachtend,

w.g.

prof. dr JGAJ Hautvast

Risico's van foliumzuurverrijking

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Den Haag, 15 november 2000

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. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/21.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Risks of folic acid fortification. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/21.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-343-0

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

Executive summary 11

1 Inleiding 15

1.1 Voorgeschiedenis 15

1.2 De adviesaanvraag 16

1.3 De commissie 16

1.4 Opzet van dit advies 16

2 Terminologie en eigenschappen 18

3 Mogelijke negatieve effecten van een verhoging van de inneming 22

3.1 Interactie met vitamine B₁₂ 22

3.2 Direct toxisch effect van PMG 24

3.3 Invloed van PMG op de werking van geneesmiddelen 25

3.4 Interactie met zink 26

3.5 Ongemetaboliseerd PMG in het bloed 26

3.6 Verband tussen foliumzuur en het optreden van maligniteiten 27

3.7 Overgevoeligheid voor PMG 27

3.8 Discussie en conclusie 27

4	Aanvaardbare bovengrens voor dagelijkse inneming	29
4.1	Definitie van de bovengrens: totaal foliumzuur versus PMG	29
4.2	Niveau van de aanvaardbare bovengrens	30

5	Voedingsmiddelen die geschikt zijn als drager van foliumzuur	32
---	--	----

6	Beantwoording van de voorgelegde vragen	35
---	---	----

	Literatuur	37
--	------------	----

	Bijlagen	41
A	De adviesaanvraag	42
B	De commissie	44
C	Overzicht verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur in andere landen	46

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

In Nederland wordt vrouwen met zwangerschapswens aangeraden om, ter beperking van de kans op neuralebuisdefecten bij de vrucht, rondom de conceptie gebruik te maken van een foliumzuursupplement. Het is gebleken dat dit advies nog onvoldoende wordt opgevolgd. Een andere manier om de foliumzuurvoorziening van vrouwen met zwangerschapswens te verbeteren is het beschikbaar maken van met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen. In Nederland is verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur echter niet toegestaan. In dit advies bespreekt een commissie van de Gezondheidsraad de risico's die verbonden kunnen zijn aan verhoging van de foliumzuurinneming via verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur. Aan de hand van deze risico-evaluatie wordt een aanvaardbare bovengrens van de dagelijkse inneming voorgesteld.

Foliumzuur speelt een belangrijke rol in de eiwitstofwisseling en bij de DNA- en RNA-synthese. Het komt van nature onder meer voor in groene groente en citrusfruit, en wel in gereduceerde vorm meestal als een polyglutamaat, waarvan de glutaminezuureenheden worden afgesplitst in de dunne darm. Vitaminepreparaten en verrijkte voedingsmiddelen bevatten meestal een synthetische vorm van foliumzuur: pteroylmonoglutaminezuur (PMG). Bij opname in de dunne darm wordt PMG gereduceerd tot de fysiologisch actieve vorm van foliumzuur, maar ook is ongemetaboliseerd PMG in het serum aangetoond. Van nature komt pteroylmonoglutaminezuur nauwelijks in de voeding voor.

Risico's

PMG wordt in de geneeskunde al ettelijke decennia gebruikt. Een systematische toxicologische evaluatie van de verbinding is tot nog toe niet verricht. Het meest beschreven risico van een verhoging van de inneming van PMG is gelegen in de correctie van de hematologische, maar niet van de neurologische, afwijkingen als gevolg van een vitamine B₁₂-deficiëntie. Door die correctie worden laatstbedoelde afwijkingen namelijk niet tijdig opgemerkt. Tegenwoordig berust de diagnose van een vitamine B₁₂-deficiëntie echter op de bepaling van vitamine B₁₂ in serum. Het bemoeilijken van de opsporing van een vitamine B₁₂-deficiëntie behoeft daarom geen onoverkomelijk probleem meer te zijn bij verhoging van de inneming van PMG. Voorwaarde is wel dat artsen zich meer bewust worden van de mogelijkheid dat een patiënt een vitamine B₁₂-deficiëntie heeft en daardoor eerder overgaan tot directe meting van vitamine B₁₂ in het serum.

Daarnaast is het mogelijk dat bij mensen met een vitamine B₁₂-deficiëntie een hogere inneming van PMG de klachten behorende bij de deficiëntie onderdrukt en daarmee het tijdstip waarop men zich met klachten bij de dokter meldt uitstelt.

Toen vitamine B₁₂ nog niet als vitamine was ontdekt, is verschillende malen beschreven dat patiënten met een pernicieuze anemie, die PMG kregen toegediend, een snellere progressie van neurologische symptomen te zien gaven. Anderzijds is een variabel verloop van pernicieuze anemie ook beschreven bij mensen die geen PMG kregen toegediend. Gedegen onderzoek hiernaar is echter niet verricht. Het risico van uitlokken of verergeren van neurologische afwijkingen door verhoging van de inneming van PMG is daarom niet uit te sluiten. Daarnaast is gesuggereerd dat een dergelijk effect van PMG wellicht ook kan optreden bij mensen met een marginale vitamine B₁₂-status. Het is echter niet bekend bij welke PMG-dosering dit kan gebeuren. Er zijn aanwijzingen dat in Nederland mogelijk rond 25 procent van de ouderen een milde vitamine B₁₂-deficiëntie heeft.

Bepaalde geneesmiddelen, zoals methotrexaat, hebben een directe invloed op het foliumzuurmetabolisme. Verhoging van de inneming van PMG blijkt de werking van methotrexaat niet te verminderen; er zijn wel aanwijzingen dat de toxiciteit van methotrexaat wordt gereduceerd. Ook zijn er aanwijzingen dat een verhoging van de inneming van PMG bij epilepsiepatiënten het aantal aanvallen kan verhogen. De commissie meent dat het de verantwoordelijkheid is van de behandelend arts om dit met de patiënt te bespreken en de behandeling hierop aan te passen.

De betrokkenheid van foliumzuur bij de synthese van DNA verklaart het remmende effect van geneesmiddelen met 'anti-foliumzuurwerking' op de groei van tumoren. Anderzijds lijkt een hogere foliumzuurinneming juist gepaard te gaan met een lagere incidentie van verschillende soorten kanker, onder meer van de dikke darm. Dit wordt ver-

klaard door de rol van foliumzuur bij onder meer de methylering van DNA, een voor de genregulatie belangrijk proces.

Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat PMG een nadelig effect heeft op de beschikbaarheid van zink en de zinkstatus.

Overgevoeligheid voor PMG is incidenteel gemeld en komt naar het oordeel van de commissie uiterst zelden voor.

Aanvaardbare bovengrens voor dagelijkse inneming

De in de literatuur beschreven ongewenste effecten van een verhoging van de foliumzuurinneming gelden uitsluitend voor PMG, de synthetische vorm van foliumzuur. Over de bijdrage van foliumzuur uit de voeding aan deze effecten is nauwelijks iets bekend. In Nederland levert de voeding circa 250 µg foliumzuur per dag, waarvan 50 tot 70 procent wordt opgenomen. Deze inneming met de voeding is relatief gering in verhouding tot de inneming in de vorm van PMG die met vitaminepreparaten en (in sommige landen) met verrijkte voeding wordt bereikt. Ook wordt het PMG uit supplementen en verrijkte voeding veel beter opgenomen dan de foliumzuurverbindingen uit de voeding. Op grond hiervan acht de commissie het verantwoord de aanvaardbare bovengrens voor de dagelijkse inneming van foliumzuur te betrekken op alleen PMG en niet op het totaal van PMG en foliumzuur uit de voeding.

De commissie verwacht dat het risico van directe toxiciteit van PMG bij hoeveelheden beneden 5 milligram per dag gering is. Grote gerandomiseerde onderzoeken hebben namelijk geen in het oog lopende ongewenste effecten te zien gegeven. Gezien de onzekerheid over het uitlokken van neurologische afwijkingen bij mensen met een vitamine B₁₂-deficiëntie, en gelet op de ernst van die afwijkingen, is een relatief grote onzekerheidsfactor op zijn plaats, te weten een factor 5. Dit resulteert in een aanvaardbare bovengrens van 1 milligram PMG per dag. De commissie ziet een mogelijk neurotoxisch effect van PMG als een risico voor mensen met een marginale vitamine B₁₂-status (ouderen). Zij meent daarom dat uit voorzorg deze groep niet met extra foliumzuur in de vorm van PMG zou moeten worden belast, tot uit onderzoek is gebleken dat dit risico te verwaarlozen is. De commissie beveelt aan om voor kinderen en adolescenten de grens te relateren aan het metabole lichaamsgewicht.

Verrijking van voedingsmiddelen

Vooraf met het oog op de bestaande onzekerheden over het risico van inneming van PMG door mensen met een marginale vitamine B₁₂-status adviseert de commissie verrijking van voedingsmiddelen met PMG voorlopig te beperken tot producten die speciaal gericht zijn op de doelgroep (vrouwen met zwangerschapswens). De introductie van ver-

rijke producten moet gepaard gaan met voorlichting en etikettering, teneinde te voorkomen dat door gecombineerd gebruik van zowel foliumzuursupplementen als verrijkte producten de aanvaardbare bovengrens systematisch wordt overschreden.

Deze aanbeveling moet opnieuw worden gezien zodra meer bekend is over mogelijke positieve effecten van extra foliumzuur op de homocysteïnestofwisseling en daarmee op de preventie van hart- en vaatziekten.

Ten slotte bepleit de commissie aan de introductie van met foliumzuur verrijkte producten een *post launch monitoring* te verbinden vooral om na te gaan of deze producten daadwerkelijk (alleen) door de doelgroep worden gebruikt en om tijdig onverwachte negatieve bijwerkingen te signaleren.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Risks of folic acid fortification. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/21.

In the Netherlands, women who wish to become pregnant are advised to take folic acid supplements during the time period prior to and following conception, in order to limit the chance of neural tube defects occurring in the embryo. It has emerged that this advice is still insufficiently followed. Another possible way to improve the intake of folate by women who wish to become pregnant is to make available food products fortified with folic acid. However, the fortification of foods with folic acid is not permitted in the Netherlands. In this report, a committee from the Health Council of the Netherlands discusses the risks that are possibly associated with an increase in intake of folic acid due to fortification of food products with folic acid. On the basis of this evaluation an acceptable upper limit for daily intake has been proposed .

Folate plays an important role in amino acid and protein metabolism as well as in the formation of DNA and RNA. Folate occurs naturally in foods such as green vegetables and citrus fruits in the reduced form, mostly as a polyglutamate, from which the glutamate units are deconjugated in the jejunum. Vitamin supplements and fortified food products usually contain a synthetic form of folate: pteroylmonoglutamic acid (PMG, folic acid). Upon absorption in the ileum, PMG is reduced to the physiologically active form of folate, but unmetabolized PMG is also found in serum. Pteroylmonoglutamic acid rarely occurs naturally in foods.

Risks

PMG has already been used in medical practice for several decades. A study of the literature reveals that a systematic toxicological evaluation of PMG is lacking. The most described risk of an increased intake of PMG is the correction of the hematological, but not the neurological, abnormalities resulting from vitamin B₁₂ deficiency. As a consequence of this correction the aforementioned abnormalities are not observed in time. Nowadays, a vitamin B₁₂ deficiency is, however, diagnosed by determination of the vitamin B₁₂ level in serum. Therefore, an increased intake of PMG shouldn't be a problem any more in the detection of a vitamin B₁₂ deficiency. However, this depends upon doctors being far more aware of the possibility that the patient has a vitamin B₁₂ deficiency and that a measurement of the vitamin B₁₂ level in the serum is more quickly taken.

Furthermore, it is possible that in people with a vitamin B₁₂ deficiency, an increased intake of PMG can mask the symptoms associated with the deficiency and thereby delay the moment at which the patient reports to the doctor with complaints.

In the literature from the period in which vitamin B₁₂ had not yet been discovered as a vitamin, there are several descriptions of patients with pernicious anaemia who received PMG and were observed to experience a more rapid progression of neurological symptoms. On the other hand, a variable progression of pernicious anaemia is also described in people who had not received PMG. However, this has not been the subject of any rigorous research. The risk of inducing or exacerbating the neurological abnormalities by increasing the intake of PMG cannot, therefore, be excluded. Furthermore, it has been suggested such an effect of PMG may also occur in people with a marginal vitamin B₁₂ status. It is not known at what dose this effect possibly occurs. Indications exist that in the Netherlands about 25% of the elderly have a mild vitamin B₁₂ deficiency.

Certain drugs such as methotrexate directly influence folate metabolism. It has been shown that increasing the intake of PMG does not reduce the effect of methotrexate, although there are indications that its toxicity is reduced. Furthermore, there are indications that an increase in the intake of PMG used epilepsy patients under treatment can increase the number of epileptic fits. The Committee is of the opinion that it is the responsibility of the attending physician to discuss this with the patient and to adjust the treatment regimen accordingly.

The involvement of folate in the synthesis of DNA clarifies why drugs with an anti-folate effect inhibit tumor growth. Yet on the other hand, epidemiological studies have shown that a higher folate intake appears to be associated with a lower incidence of

cancer at various sites, including colon cancer. This is explained by the role of folate, inter alia, in the methylation of DNA, which is an important process for gene regulation.

There are no convincing indications that PMG has an adverse effect on the bioavailability of zinc and the zinc status.

Hypersensitivity towards PMG has been reported on an incidental basis but in the Committee's opinion, this is an extremely rare occurrence.

Acceptable upper limit for daily intake

Adverse effects due to an increase in folate intake as described in the literature have only been related to PMG, the synthetic form of folate. Little is known about the contribution of folate from food to these effects. In the Netherlands, food provides about 250 µg of folate per day, of which 50 to 70% is absorbed. This intake from food is relatively small compared with the intake of PMG from vitamin supplements and, in some countries, fortified food products. Furthermore, PMG from supplements and fortified food products is absorbed far more readily than folate from food. Therefore, the Committee considers it justifiable to relate the acceptable upper limit of daily intake of folate solely to PMG and not to the combined total of PMG plus folate from food.

Although a systematic toxicological evaluation of PMG has not been made, the Committee expects that the risk from direct toxicity of PMG for amounts of less than 5 mg per day is small: large scale randomized studies have not revealed any adverse effects. An uncertainty factor of five has been applied, in view of the uncertainty with regard to the very serious neurological abnormalities being introduced as result of an increased intake of PMG in people with a serious vitamin B₁₂ deficiency. This results in an acceptable upper limit of 1 mg of PMG per day. Until results of adequate research have proven the contrary, the Committee considers the possible neurotoxic effect of PMG to be a potential risk for subjects with a marginal vitamin B₁₂ status. Therefore, to be on the safe side, this group should not be exposed to extra PMG. For children and adolescents, the Committee recommends that the limit shall be related to the metabolic bodyweight.

Fortification of food products

Taking into consideration the existing uncertainties concerning the risk for people with mild vitamin B₁₂ deficiency of taking PMG, the Committee advises that the fortification of food products should for the time being be limited to those foods which are specifically aimed at the target group (women who wish to become pregnant). Fortified food products should only be introduced in conjunction with the appropriate advice and

labelling. This will prevent the concomitant use of folic acid supplements and folic acid fortified food products, which would result in the upper limit being exceeded repeatedly.

It is not impossible that this recommendation will need to be reviewed once further insights have been obtained into the possible positive effects of extra folic acid on homocysteine metabolism and accordingly the prevention of cardiovascular diseases.

Finally the Committee argues that the consequences of introduction of folic acid fortified food products should be accompanied by post launch monitoring, so that it can be ascertained whether these products are indeed used by the target group and if there occur any unexpected adverse effects.

Inleiding

1.1 Voorgeschiedenis

In 1992 heeft de Voedingsraad een advies uitgebracht over foliumzuurvoorziening in relatie tot neuralebuisdefecten (Voe92). In dat advies kregen vrouwen die zwanger kunnen worden en eerder een kind hadden gekregen met een neuralebuisdefect de raad om dagelijks een vitaminepreparaat met 4-5 mg foliumzuur in te nemen ten einde de kans op herhaling te verminderen. Andere potentieel zwangeren werd geadviseerd de Richtlijnen Goede Voeding (Voe86) in acht te nemen en voldoende foliumzuurrijke voedingsmiddelen te gebruiken. Vrij snel na dat advies werden onderzoeksresultaten gepubliceerd blijkens welke in een gerandomiseerd experiment een hogere foliumzuurvoorziening van vrouwen in de periode rondom de conceptie is geassocieerd met een lagere kans op een eerste kind met een neuralebuisdefect (Cze92). Dit leidde tot aanpassing van genoemd advies.

In het nieuwe advies (Voe93) werd onder meer aanbevolen het eten van foliumzuurrijk voedsel, zoals groenten, fruit, volkorenproducten en peulvruchten, te stimuleren. Daarnaast bevatte het advies het pleidooi om op zo kort mogelijke termijn de mogelijkheden na te gaan om in Nederland de verkrijgbaarheid van met foliumzuur gerestaureerde of verrijkte voedingsmiddelen te realiseren. Het gebruik van dergelijke voedingsmiddelen door vrouwen die zwanger kunnen worden zou moeten worden bevorderd, maar zou niet mogen leiden tot een foliumzuurinneming boven 1 mg per dag. Zolang dergelijke voedingsmiddelen niet op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn, zouden vrouwen met

zwangerschapswens in de periode rond de conceptie dagelijks een vitaminepreparaat met 400 µg foliumzuur moeten innemen.

Aansluitend heeft de Geneeskundig Hoofdinspecteur er bij de betrokken beroepsgroepen op aangedrongen vrouwen met een zwangerschapswens te adviseren dagelijks een dergelijk vitaminepreparaat te gebruiken, te beginnen 4 weken voor de conceptie en te continueren tot ten minste 8 weken daarna. Naar schatting zou op deze wijze het jaarlijks aantal van 140 pasgeborenen met *spina bifida* ('open ruggetje') te halveren zijn. Er is toen niet gekozen voor verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur, omdat blijkens een simulatiestudie van TNO Voeding niet was uit te sluiten dat een voor de doelgroep effectieve verrijking van voedingsmiddelen in andere bevolkingsgroepen zou kunnen leiden tot een overschrijding van de genoemde bovengrens van 1 mg per dag (Bau95).

1.2 De adviesaanvraag

In de adviesaanvraag wordt gesteld dat het resultaat van de maatregelen om de inneming van foliumzuur door vrouwen met een zwangerschapswens te verhogen nog niet optimaal is*. De toenmalige Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport achtte het in 1998 noodzakelijk deze situatie te verbeteren. Met het oog daarop heeft zij de Gezondheidsraad een adviesaanvraag voorgelegd (zie bijlage A).

1.3 De commissie

Op 7 september 1999 installeerde vice-voorzitter prof. dr JGAJ Hautvast van de Gezondheidsraad de Commissie Veiligheid van foliumzuur — hierna te noemen: de commissie — die tot taak kreeg het gevraagde advies op te stellen. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B.

1.4 Opzet van dit advies

Hoofdstuk 2 van dit advies gaat over de terminologie en de eigenschappen van foliumzuur. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de negatieve effecten die het gevolg kunnen zijn van verhoging van de foliumzuurinneming. Hoofdstuk 4 geeft de overwegingen weer die zijn gebruikt om tot een uitspraak te komen omtrent een aanvaardbare bovengrens voor de dagelijkse inneming en de eventuele randvoorwaarden die daaraan worden gesteld. De vraag of er voedingsmiddelen zijn aan te geven die bij uitstek geschikt zijn als

* Hoewel recent onderzoek aangeeft dat de situatie inmiddels iets verbeterd is, is het gebruik nog verre van optimaal (Bek99, Bra99, Wal99).

drager van foliumzuur komt in hoofdstuk 5 aan de orde. In hoofdstuk 6 beantwoordt de commissie de aan haar voorgelegde vragen.

Overeenkomstig de adviesaanvraag beperkt het advies zich uitdrukkelijk tot de gezondheidsrisico's als gevolg van de verrijking van voedingsmiddelen met PMG. Eventuele positieve effecten van een dergelijke verrijking zijn niet in de beschouwingen betrokken.

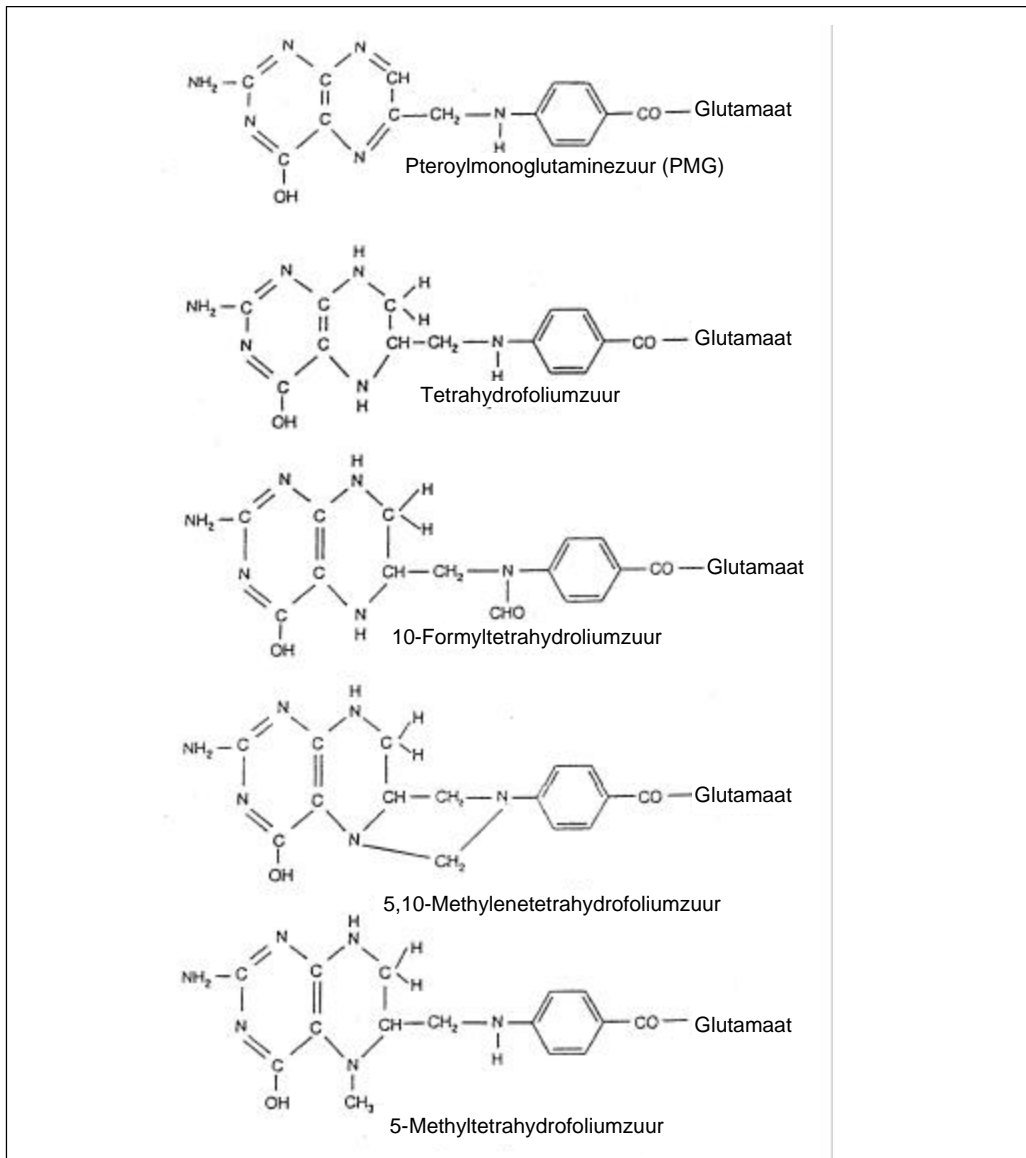
Terminologie en eigenschappen

Foliumzuur is een B-vitamine dat in allerlei voedingsmiddelen voorkomt, in het bijzonder in groene groenten, (citrus)vruchten en lever. De Engelse term ‘folate’ staat voor alle vormen van dit B-vitamine die ongeveer dezelfde werking hebben als pteroylmonoglutaminezuur (PMG). PMG zelf, in de Engelstalige literatuur meestal aangeduid met ‘folic acid’, is een stabiele, chemisch gesynthetiseerde verbinding, die wordt gebruikt in vitaminepreparaten en bij toevoeging aan voedingsmiddelen. In figuur 1 zijn de formules weergegeven van PMG en enkele van de in de natuur voorkomende gereduceerde vormen van foliumzuur. In dit advies gebruikt de commissie zowel de term PMG (pteroylmonoglutaminezuur) als het meer algemene woord foliumzuur.

Foliumzuur is vooral van belang voor de overdracht van zogenaamde ‘C1-eenheden’ (bijvoorbeeld methyl-, methyleen- en formylgroepen) in verschillende stofwisselingsreacties. Op deze wijze speelt foliumzuur een belangrijke rol in de aminozuur- en eiwitstofwisseling en bij de DNA- en RNA-synthese. Door volledige reductie wordt het fysiologisch actieve foliumzuur-substraat gevormd (tetrahydrofoliumzuur: THF).

Een biochemisch tekort aan foliumzuur gaat gepaard met onder andere een verhoogd gehalte van homocysteïne in het plasma. Klinisch manifesteert een foliumzuurtekort zich met een afwijkend bloedbeeld (megaloblastaire anemie), op de lange termijn gevolgd door neuropathie.

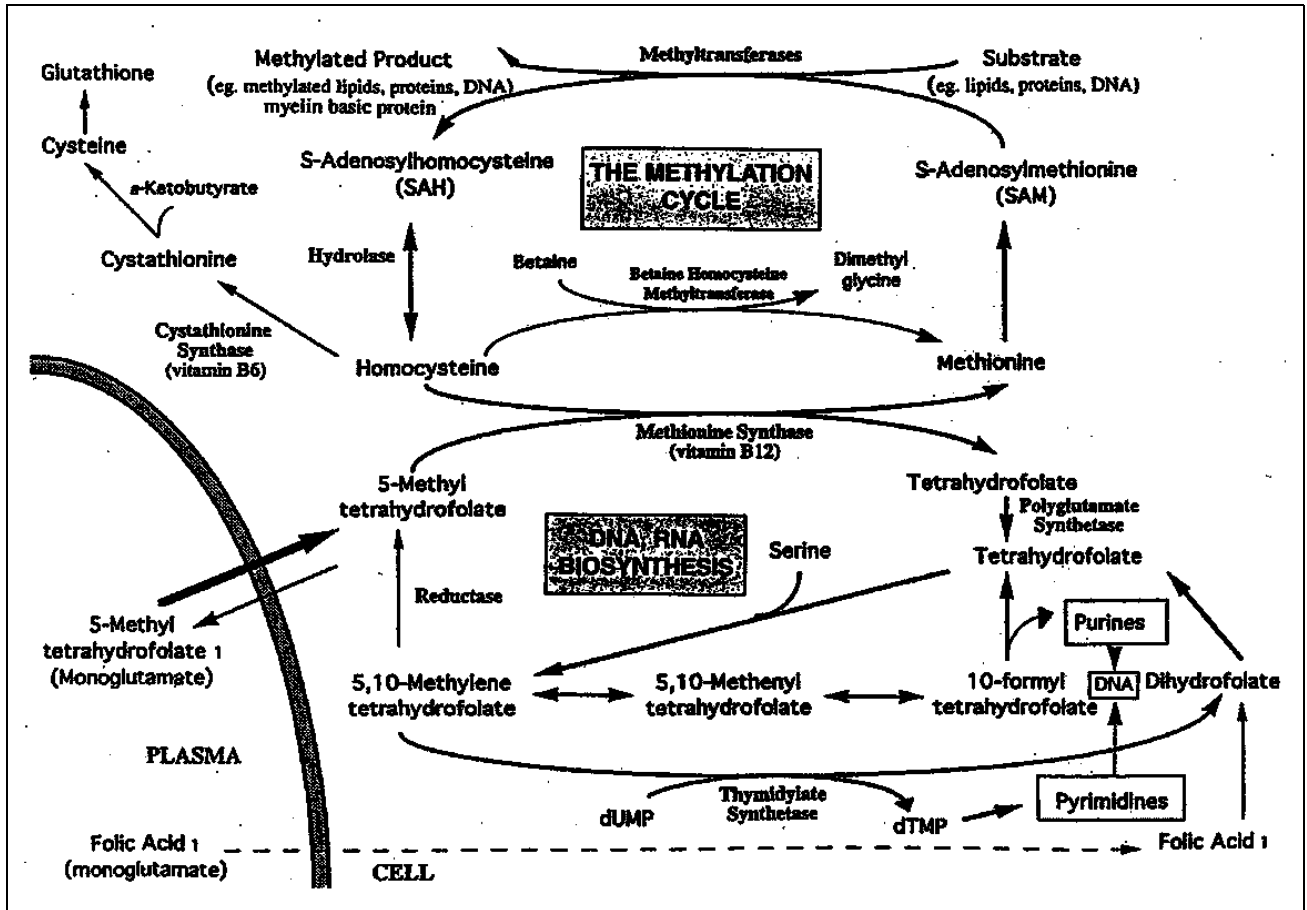
Voor het transport van een methylgroep voor de regeneratie van methionine uit homocysteïne door foliumzuur is als cofactor methylcyanocobalamine (gemethyleerde vorm van vitamine B₁₂) nodig. Een onvoldoende vitamine B₁₂-voorziening kan leiden tot een



Figuur 1 Chemische formules van PMG en enkele van de in de natuur voorkomende gereduceerde vormen van foliumzuur (uit: Sco99).

secundaire foliumzuurdeficiëntie. Foliumzuur wordt dan namelijk niet gedemethyleerd en is daardoor onvoldoende beschikbaar voor de vorming van pyrimidines en purines die nodig zijn voor de synthese van DNA. In figuur 2 is de rol van foliumzuur in de DNA-biosynthese en methyleringsreacties schematisch weergegeven.

In voedsel komt foliumzuur in het algemeen voor in gereduceerde vorm, meestal gebonden aan een keten van glutaminezuren (geconjugeerde γ -glutamylketen). In de



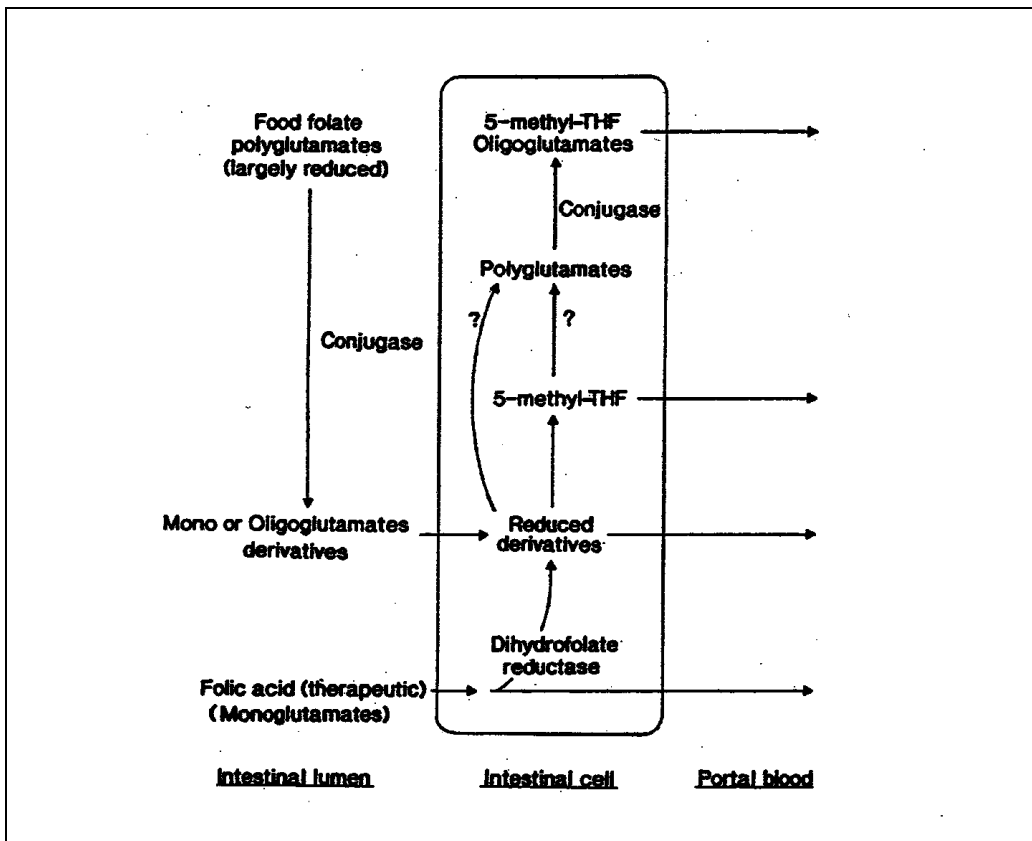
Figuur 2 De rol van foliumzuur in de DNA-biosynthese en methyleringsreacties (uit: Sco98).

In voedsel komt foliumzuur in het algemeen voor in gereduceerde vorm, meestal gebonden aan een keten van glutaminezuureenheden (geconjugeerde γ -glutamylketen). In de dunne darm worden de glutaminezuureenheden grotendeels afgesplitst door het enzym γ -1-glutamylcarboxypeptidase (een conjugase) waarna foliumzuur in ongeconjugeerde vorm via actief transport — en in mindere mate door passieve diffusie — wordt geabsorbeerd.

De inneming van foliumzuur via de voeding ligt in Nederland gemiddeld op 250 μg per dag voor vrouwen en op 300 μg voor mannen (Bre97). De biologische beschikbaarheid van foliumzuur uit de voeding is naar schatting 50 tot 70% (Bro99, Sco99). In het serum circuleert foliumzuur vooral als het aan eiwit gebonden 5-methyl-tetrahydrofoliumzuur (5-MTHF) in ongeconjugeerde vorm. In de cellen wordt 5-MTHF evenals de overige tetrahydrofoliumzuur-intermediären geconjugueerd met glutaminezuur tot de respectievelijke polyglutamaatvormen (Ca199).

Synthetisch PMG wordt tijdens de passage door de mucosacellen van de darm gereduceerd door het enzym dihydrofoliumzuurreductase tot dihydro- en tetra-hydrofoliumzuur en komt uiteindelijk ook, voornamelijk als 5-MTHF, in het plasma (Sco99). De capaciteit van dit proces is echter gelimiteerd en er is waargenomen dat bij een inneming van meer dan 266 µg PMG onveranderd PMG in het bloed voorkomt (Kel97). Dit PMG wordt opgenomen door andere weefsels die dihydrofoliumzuurreductase-activiteit bezitten, waardoor het alsnog kan worden gereduceerd (Sco99). In figuur 3 is de opname van PMG en foliumzuur uit de voeding schematisch weergegeven.

Uit onderzoek met stabiele isotopen is gebleken dat de dagelijkse uitscheiding via de nier van een eenmaal geabsorbeerde dosis PMG circa 2% is van de toegediende dosis (Rog97).



Figuur 3 Opname van PMG en foliumzuur uit de voeding door de cellen van de dunne darm.

Mogelijke negatieve effecten van een verhoging van de inneming

Hoewel PMG al vele jaren wordt gebruikt in de geneeskunde, is de commissie er niet in geslaagd de hand te leggen op een systematische toxicologische evaluatie ervan. In de literatuur worden verschillende risico's beschreven die gepaard kunnen gaan met verhoging van de inneming van PMG. Deze risico's zijn uitgebreid besproken door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de Amerikaanse Commissie die zich bezighoudt met het vaststellen van nieuwe aanbevolen hoeveelheden voedingsstoffen (Commissie-DRI) (FDA93, FDA96, Iom99). Er zijn daarnaast verscheidene overzichtsartikelen verschenen (But89, Cam96, Dic95). Hieronder worden de bevindingen kort weergegeven.

3.1 Interactie met vitamine B₁₂

3.1.1 *Verstoring van de diagnostiek van een vitamine B₁₂-deficiëntie ('doctors delay')*

Het meest beschreven nadelig effect van blootstelling aan PMG is de 'maskering' van een bestaande cyanocobalamine-deficiëntie (vitamine B₁₂), die onder meer voorkomt bij perniciëuze anemie (Lac98). PMG kan de afwijkingen in het bloedbeeld, die zich bij perniciëuze anemie vaak voordoen, herstellen en daarmee de bruikbaarheid van anemie en macrocytose als signalen van een vitamine B₁₂-deficiëntie verminderen (Sav95). De neurologische afwijkingen (posterolaterale degeneratie van het ruggenmerg) die kunnen optreden bij een vitamine B₁₂-deficiëntie worden echter niet tegengegaan met PMG. Maske-

ring van de anemie kan ertoe leiden dat de diagnose niet (tijdig) wordt gesteld waardoor neurologische afwijkingen kunnen verergeren tot een stadium waarin ze niet meer reversibel zijn. Er is echter tegenwoordig een gerichte diagnostische test voor het vaststellen van een vitamine B₁₂-deficiëntie beschikbaar, namelijk de bepaling van vitamine B₁₂ in serum. De verminderde bruikbaarheid van hematologische variabelen voor het opsporen van een vitamine B₁₂-deficiëntie hoeft dus geen probleem meer te zijn, mits als mogelijkheid onderkend.

3.1.2 *Modificering van klachten behorende bij een vitamine B₁₂-deficiëntie ('patients delay')*

Het is niet onwaarschijnlijk dat de met een vitamine B₁₂-deficiëntie gepaard gaande klachten (zoals vermoeidheid en lusteloosheid) als gevolg van het gebruik van PMG minder belastend zullen zijn, waardoor de patiënt minder gauw de arts zal consulteren. Analoom aan de in 3.1.1 genoemde maskering is het mogelijk dat hierdoor neurologische afwijkingen te laat worden herkend. Daar komt nog bij dat neurologische symptomen bij een vitamine B₁₂-deficiëntie erg vaag kunnen zijn (depressiviteit, tintelingen). Volgens sommige auteurs zullen echter patiënten met een vitamine B₁₂-deficiëntie zonder anemie bij tintelingen juist eerder een arts consulteren dan een lethargische patiënt met anemie (Bow95, Dic95).

3.1.3 *Rechtstreeks uitlokken of verergeren van neurologische symptomen door toediening van PMG bij personen met een vitamine B₁₂-deficiëntie*

Toediening van PMG aan patiënten met een vitamine B₁₂-deficiëntie zou het optreden van neurologische afwijkingen kunnen uitlokken, versnellen of verergeren (Dic95, Sav95). Er zijn individuele patiënten of groepen patiënten beschreven bij wie neurologische complicaties van een vitamine B₁₂-deficiëntie (meestal bij pernicieuze anemie) verergerden na toediening van PMG zonder gelijktijdige toediening van vitamine B₁₂. Patiënten kregen in het algemeen grotere doses PMG (10 tot 100 mg/dag) toegediend dan thans gebruikelijk is. Daarnaast is echter beschreven dat personen met een gediagnosticeerde vitamine B₁₂-deficiëntie jarenlang met vergelijkbare doses PMG zijn behandeld zonder dat zich neurologische complicaties voordeden. Dergelijk onderzoek stamt uit de periode vóór 1950, toen cyanocobalamine nog niet als vitamine was ontdekt. Een gedegen onderzoek naar het effect van PMG op het verloop van neurologische afwijkingen bij personen met een vitamine B₁₂-deficiëntie is echter nooit uitgevoerd en tegenwoordig ethisch niet acceptabel. Dickinson (Dic95) heeft getracht aan de hand van beschikbare literatuur en ziektegeschiedenissen het neurologisch verloop van een vitamine B₁₂-deficiëntie met, respectievelijk zonder, toediening van PMG te reconstrueren. Na be-

studering van de vele literatuur die sinds 1947 is verschenen komt hij tot de conclusie dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat de progressie bij behandeling met PMG, zelfs in doseringen tot 4 of 5 mg per dag, sneller verloopt dan zonder deze behandeling (Dic95). Ook in dierexperimenteel onderzoek bij vleermuizen (Wes82, Wes83) en rhesus-ape (Aga76) kon het neurotoxisch effect van PMG niet onomstotelijk worden vastgesteld.

De commissie wijst er echter op dat de kwaliteit van de onderzoeken die door Dickinson (Dic95) zijn beschreven, gebrekkig is en meent dat het op grond van diens analyse niet mogelijk is een gefundeerde uitspraak te doen over de vraag of PMG al dan niet een direct neurotoxisch effect heeft, zeker bij langdurige blootstelling.

Ook de Amerikaanse Commissie-DRI heeft geconcludeerd dat uit patiëntbeschrijvingen en dierproeven weliswaar niet met zekerheid is vast te stellen dat PMG een neurotoxisch effect heeft, maar zij acht dit effect, mocht het onverhoopt toch optreden, dermate ernstig dat het is meegewogen bij het bepalen van de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inneming van foliumzuur (Iom99). De FDA heeft daarentegen bij de beoordeling van de risico's die zijn verbonden aan een verhoging van de foliumzuurinneming geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor het bestaan van een neurotoxisch effect (FDA93, FDA96).

De commissie benadrukt dat de situatie in de Verenigde Staten niet helemaal vergelijkbaar is met die in Nederland. Het gebruik van (vitamine B₁₂ bevattende) vitaminepreparaten is in de Verenigde Staten veel hoger, evenals de dosering in de preparaten (Rus98). De vitamine B₁₂-inneming in de VS is daardoor hoger en de kans op een vitamine B₁₂-deficiëntie waarschijnlijk wat lager.

3.2 Direct toxisch effect van PMG

Er is geen systematisch onderzoek verricht op grond waarvan verantwoorde uitspraken kunnen worden gedaan over de direct toxische effecten van PMG. Publicaties omtrent nadelige effecten van PMG betreffen voornamelijk waarnemingen bij kleine groepen patiënten. Een paar keer is melding gemaakt van direct toxische effecten van PMG, maar die mededelingen zijn vaak weer weerlegd.

In een ongeblindeerd experiment zonder controlegroep kregen 14 vrijwilligers gedurende een maand dagelijks 15 mg PMG. Zij maakten melding van mentale veranderingen, slaapstoornissen en gastro-intestinale symptomen (Hun70). Andere onderzoekers vonden daarna echter bij vergelijkbare doses in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij gezonde mensen geen afwijkingen, terwijl daar wel expliciet naar werd gekeken (Hel71, Ric71).

In sommige landen worden al geruime tijd voedingsmiddelen met PMG verrijkt. Er zijn voorzover bekend geen ongewenste effecten gemeld. Het is echter niet bekend of in deze landen de nadelige effecten van een verhoging van de PMG-inneming systematisch

worden geregistreerd. In twee grote gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken naar het effect van PMG op de kans op de geboorte van een (tweede) kind met een neuralebuisdefect zijn eveneens geen nadelige effecten gevonden (Cze92, Mrc91). In het ene onderzoek kregen circa 900 vrouwen, die eerder een kind kregen met een neuralebuisdefect, dagelijks 4 mg PMG vanaf de dag van randomisatie tot 12 weken na de bevruchting (Mrc91). In het andere onderzoek gebruikten ruim 2000 vrouwen zonder een eerder kind met een neuralebuisdefect een multivitamine-preparaat met onder meer 800 µg PMG, vanaf een maand voor de conceptie tot de achtste zwangerschapsweek (Cze92). De commissie benadrukt echter dat beide onderzoeken niet waren gericht op het vinden van nadelige effecten van de toegediende dosering.

Recentelijk is er door Mills op gewezen dat er onvoldoende bekend is over de veiligheid (en de effectiviteit) van PMG, onderzoek hiernaar door de wijde verspreiding van verrijkte voedingsmiddelen in de VS inmiddels niet meer mogelijk is en een monitoring systeem om ongewenste effecten van foliumzuurverrijking te signaleren gewenst is (Mil00).

De commissie meent dat op grond van het bovenstaande geen definitieve conclusies over de veiligheid van PMG te trekken zijn.

3.3 Invloed van PMG op de werking van geneesmiddelen

Foliumzuur-antagonisten zoals methotrexaat worden gebruikt bij de behandeling van onder meer mensen met reumatoïde artritis, bepaalde vormen van kanker en psoriasis. Een verhoging van de PMG-inneming zou de effectiviteit van deze middelen kunnen verminderen. Zoals samengevat door Campbell blijkt uit diverse onderzoeken dat PMG in doses lager dan 27 mg per week wel de toxiciteit maar niet de effectiviteit van methotrexaat tegengaat bij patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis (Cam96). Ook de FDA kwam tot de conclusie dat er weinig aanwijzingen zijn dat een verhoogde foliumzuurinneming de werking van foliumzuur-antagonisten remt (FDA96).

Hoge doses PMG zouden ook de effectiviteit van anti-epileptica kunnen verminderen (Cha60). De in de literatuur gerapporteerde bevindingen zijn echter tegenstrijdig (Dip77). Ch'ien en medewerkers beschreven een voor epilepsie behandelde patiënt, bij wie electro-encefalografische veranderingen optraden na intraveneuze toediening van 7 mg PMG. Bij zes andere patiënten werden na een intraveneuze toediening van zelfs 75 mg PMG geen effecten waargenomen (Chi75). De onderzoekers concludeerden dat er blijkbaar een grote variatie bestaat in de tolerantie voor PMG bij epilepsie-patiënten onder behandeling.

Sommige anti-convulsiva verlagen het foliumzuurgehalte in het bloed. Er zijn verschillende patiënten beschreven (Ber83, Cha60, Ino68, Str74) en daarnaast één onderzoek met 26 patiënten (zonder controlegroep), bij wie vooral tijdens behandeling met

phenytoïne meer aanvallen optraden bij die patiënten welke gedurende één tot drie jaar dagelijks 15 mg PMG kregen toegediend (Rey67). Andere — prospectieve — onderzoeken met meer dan 300 patiënten en (vaak) een dubbelblinde-gecontroleerde onderzoeksopzet, met doses tot 15 mg PMG per dag gedurende 1 tot 6 maanden, leidden daarentegen tot de conclusie dat suppletie met PMG geen effect heeft op de frequentie van de aanvallen (Bac89, Bay71, Bro76, Gib81, Hor68, Jen70, Mat73, Nor71, Ral70). In de publicatie waarin deze onderzoeksresultaten zijn samengevat concludeert de auteur dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat de frequentie van aanvallen toeneemt als de inneming van PMG bij epilepsiepatiënten die phenytoïne krijgen, wordt verhoogd (Cam96). De commissie acht deze conclusie aannemelijk.

3.4 Interactie met zink

Er is in het verleden enige discussie geweest over een mogelijk ongunstig effect van PMG op de zinkstatus. PMG zou met zink een onoplosbaar complex vormen met als gevolg een verhoogde uitscheiding van zink met de feces (Mil84). Uit literatuuroverzichten komen echter geen overtuigende aanwijzingen naar voren voor een kortetermijneffect van PMG op zinkconcentraties in het serum en evenmin voor een invloed op de zinkbalans op de lange termijn (But89, Cam96, Tam95).

3.5 Ongemetaboliseerd PMG in het bloed

Gebruik van farmacologische hoeveelheden PMG resulteert in het verschijnen in het bloed van ongemetaboliseerd PMG (Kel97). Hoewel de commissie meent dat deze blootstelling, gezien de overcapaciteit van dihydrofoliumzuurreductase en de uitscheiding door de nieren, maar van korte duur zal zijn, benadrukt zij wel dat niets bekend is over de gevolgen van een frequente, zij het kortdurende, blootstelling op de lange termijn.

Bekend is dat foliumzuur in de fysiologisch actieve vorm accumuleert in de dooierzak en in embryonaal en foetaal weefsel. Het is echter niet bekend of ongemetaboliseerd PMG tijdens de zwangerschap de placenta passeert en wat daarvan de invloed zou kunnen zijn op zich ontwikkelend (neuraal) weefsel. Er is dus potentieel sprake van een risico. Hoewel de FDA onderkent dat informatie ontbreekt gaat zij ervan uit dat doseringen tot 1 mg foliumzuur per dag geen gevaar opleveren (FDA93, FDA96).

3.6 Verband tussen foliumzuur en het optreden van maligniteiten

Gezien de functie van foliumzuur in de DNA-synthese is het te verklaren dat een verlaging van de foliumzuurstatus een remmend effect kan hebben op de groei van tumoren (Kim99). Dit mechanisme vormt de basis voor de werking van bepaalde cytostatica. An-

derzijds is in een publicatie over onderzoek naar de carcinogeniteit van medicijnen het gebruik van foliumzuur in verband gebracht met een verhoogde incidentie van hoofd-halstumoren. De onderzoekers geven echter aan dat de incidentieverhoging waarschijnlijk moet worden toegeschreven aan alcoholgebruik en roken, waarvoor in de analyse niet was gecorrigeerd (Sel89). In diverse epidemiologische onderzoeken daarentegen bleek een lage foliumzuurstatus juist samen te gaan met een hogere kans op kanker van cervix, dikke darm, rectum, long, slokdarm, hersenen, pancreas en borst (Kim99). Het beschermend effect van foliumzuur tegen onder meer colorectumkanker (Gio98) wordt toegeschreven aan de rol van foliumzuur bij de methylering van DNA, RNA, eiwitten en fosfolipiden (Cho00). Methylering van DNA is voor de genregulatie een belangrijk proces (Kim99).

3.7 Overgevoeligheid voor PMG

Er is enige casuïstiek over overgevoelighedsreacties voor PMG die zijn opgetreden na orale of parenterale toediening (Cam96). Een deel van die reacties is echter waarschijnlijk veroorzaakt door andere bestanddelen van het toegediende supplement (Ses80). De commissie meent dat er geen overtuigende aanwijzingen zijn dat overgevoeligheid voor PMG een probleem vormt.

3.8 Discussie en conclusie

De door PMG verminderde bruikbaarheid van hematologische variabelen om een vitamine B₁₂-deficiëntie te diagnosticeren hoeft, zoals gezegd, geen probleem meer te zijn. Voorwaarde is wel dat de arts zich meer bewust wordt van de mogelijkheid van een bestaande vitamine B₁₂-deficiëntie en dat het beschikbare diagnostisch instrumentarium beter wordt gebruikt. Het is onduidelijk of als gevolg van verhoging van de inneming van PMG een verandering kan optreden in het klachtenpatroon dat behoort bij een vitamine B₁₂-deficiëntie; ook het effect op het tijdstip waarop de patiënt zich met klachten tot de arts wendt is niet bekend. De commissie acht het niet onmogelijk dat verhoging van de inneming van PMG effect heeft op de neurologische afwijkingen die gepaard gaan met een vitamine B₁₂-deficiëntie als gevolg van pernicieuze anemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar waaruit kan worden afgeleid of ook bij een marginale vitamine B₁₂-status neurotoxische effecten van foliumzuurtoediening zijn te verwachten, en bij welke dosering. Er zijn daarentegen ook geen onderzoeksresultaten beschikbaar die een dergelijk risico uitsluiten. Uit onderzoek in Nederland is gebleken dat een (milde) vitamine B₁₂-deficiëntie* bij 24% van de gezonde, zelfstandig wonende ouderen voorkomt

* Door de auteur gedefinieerd als een plasma cobalamine-concentratie beneden 260 pmol/l en een methylmalonzuur-concentratie in het plasma boven 0,32 mmol/l.

(Ass98). De commissie ziet een mogelijk neurotoxisch effect van PMG vooralsnog als een potentieel risico voor personen met een marginale vitamine B₁₂-status en verbindt daaraan de conclusie dat uit voorzorg deze groep niet met extra foliumzuur in de vorm van PMG zou moeten worden belast, tot uit resultaten van daarop gericht onderzoek is gebleken dat dit risico niet aanwezig is.

De commissie verwacht dat het risico van directe toxiciteit van PMG bij hoeveelheden beneden 5 mg per dag gering is. Grote gerandomiseerde onderzoeken hebben geen in het oog lopende ongewenste effecten te zien gegeven, maar de commissie benadrukt dat deze onderzoeken niet specifiek waren opgezet om bijwerkingen van PMG te bestuderen.

Verhoging van de inneming van PMG heeft geen betekenisvolle invloed op de werking van foliumzuur-antagonisten als methotrexaat. Omdat verhoging van de inneming van PMG het aantal aanvallen bij behandelde epilepsiepatiënten kan verhogen moet deze mogelijke interactie met de patiënt worden besproken en moet de behandeling hierop worden aangepast.

Foliumzuur is in verband gebracht met zowel het vergroten als het verkleinen van de kans op verscheidene vormen van kanker. De commissie vindt het te vroeg op grond van de onderzoeksresultaten een conclusie te trekken.

De commissie is van mening dat een nadelig effect van PMG op de zinkstatus niet voldoende is aangetoond en dat overgevoeligheid voor PMG uiterst zelden voorkomt.

De commissie concludeert dat de mogelijke gezondheidsrisico's van extra PMG zich toespitsen op de eventuele neurotoxiciteit bij mensen met een vitamine B₁₂-deficiëntie.

Aanvaardbare bovengrens voor dagelijkse inneming

4.1 Definitie van de bovengrens: totaal foliumzuur versus PMG

Voor het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens voor de dagelijkse inneming is het van belang duidelijk aan te geven over welke vorm van foliumzuur wordt gesproken. Zoals in hoofdstuk 2 is gezegd, komt foliumzuur in voedingsmiddelen van nature voor in gereduceerde vorm (tetrahydrofoliumzuur). In supplementen en voor de verrijking van voedingsmiddelen wordt synthetisch foliumzuur gebruikt, in volledig geoxideerde vorm (pteroylmonoglutaminezuur, PMG).

In Nederland is, voor het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens, in het advies van de Voedingsraad/Gezondheidsraad (Voe93) en de simulatiestudie van TNO Voeding (Bau95) uitgegaan van het in de voeding van nature voorkomende foliumzuur vermeerderd met PMG dat via verrijking van voedingsmiddelen en supplementen zou kunnen worden ingenomen. Ook de FDA heeft deze benadering gekozen in haar rapport van 1993 en nader gemotiveerd in de 'Final Rule' in 1996 (FDA93, FDA96). De Amerikaanse Commissie-DRI heeft de bepaling van de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inneming van foliumzuur echter alleen gebaseerd op de inneming van PMG. Het van nature in de voeding aanwezige foliumzuur is daar dus niet in betrokken. Deze keuze is gemotiveerd met het feit dat geen ongewenste effecten bekend zijn van het overvloedig gebruik van foliumzuur uit voedsel (Iom99). Het maskeren van een anemie als gevolg van een vitamine B₁₂-deficiëntie is eveneens alleen beschreven na toediening van PMG (Iom99). In de 'Final Rule' van de FDA wordt gesteld dat het onderscheid tussen PMG en foliumzuur gekunsteld is en niet aansluit bij hetgeen bekend is over de verschillende

vormen waarin foliumzuur in het lichaam werkzaam is. Daarnaast heeft de FDA erop gewezen dat het voor de verschillende metabole processen benodigde foliumzuur afkomstig is van pools van gereduceerde co-substraten, waarbij het niet van belang is of deze oorspronkelijk afkomstig zijn van PMG of van natuurlijke vormen van foliumzuur.

De commissie meent dat ten aanzien van mogelijk nadelige effecten van foliumzuur het onderscheid tussen PMG en de andere vormen van foliumzuur wel relevant is. PMG is immers een lichaamsvreemde stof, omdat het — in tegenstelling tot de gereduceerde vormen van foliumzuur die van nature in de voeding aanwezig zijn — in het menselijk lichaam niet voorkomt als stofwisselingsproduct. Een tweede argument van de FDA is gelegen in het feit dat aanwijzingen voor een maskerend effect van foliumzuur met betrekking tot een anemie wegens vitamine B₁₂-deficiëntie weliswaar zijn verkregen via onderzoek bij personen die PMG innamen of toegediend kregen, maar dat deze mensen ook een (onbekende) hoeveelheid foliumzuur uit voedingsmiddelen gebruikten. Er is nooit gekeken naar het effect van de totale dagelijkse blootstelling aan foliumzuur op het maskeren van een anemie. De relatie tussen de hoeveelheid foliumzuur in de voeding en ongewenste (maskerings-) effecten is volgens de FDA dan ook niet bekend. Volgens de FDA is het op grond van de beschikbare gegevens niet mogelijk te concluderen dat alleen toegevoegd foliumzuur (PMG) verantwoordelijk is voor maskeringseffecten.

De commissie meent dat de hoeveelheid PMG die met supplementen of met verrijkte voedingsmiddelen kan worden ingenomen veel groter is dan de hoeveelheid foliumzuur die gebruikelijk met de voeding wordt opgenomen. Een potentieel negatief effect van het van nature aanwezige foliumzuur in voedsel acht zij daarom van minder belang. Zij baseert de aanvaardbare bovengrens derhalve uitsluitend op PMG.

4.2 Niveau van de aanvaardbare bovengrens

De commissie volgt voor het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inneming de methode van de Amerikaanse Commissie-DRI (Iom99). Hierbij wordt uitgegaan van een NOAEL (*no observed adverse effect level*): de hoogste inneming (of experimentele dosis) van een (voedings)stof waarbij geen ongewenste effecten zijn gerapporteerd. Als er onvoldoende bruikbare gegevens zijn om een NOAEL aan te geven, wordt een LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) gebruikt: de laagste inneming (of experimentele dosis) waarbij ongewenste effecten zijn waargenomen. Voor de afleiding van de aanvaardbare bovengrens uit de NOAEL of LOAEL wordt een onzekerheidsfactor gebruikt. Deze factor heeft als doel te compenseren voor ontbrekende kennis of gegevens (bijvoorbeeld over effecten bij de mens, het ontbreken van een NOAEL of over de variatie in gevoeligheid binnen een populatie).

Ter bepaling van de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inneming van PMG heeft de Commissie-DRI de LOAEL vastgesteld op 5 mg. De overweging hierbij is dat

voor doseringen hoger dan 5 mg per dag in de literatuur meer dan 100 ziektegevallen zijn gerapporteerd met progressie van de neurologische afwijking, terwijl voor doses lager dan 5 mg per dag slechts acht dergelijke gevallen zijn gemeld (Iom99)*. Er wordt een relatief grote onzekerheidsfactor van 5 aangehouden, omdat de neurologische complicaties die mogelijk bij een bestaande vitamine B₁₂-deficiëntie zouden kunnen optreden ernstig zijn en omdat er op basis van de beschikbare gegevens geen NOAEL kan worden vastgesteld. Dit resulteert in een aanvaardbare bovengrens voor dagelijkse inneming van 1 mg PMG.

Risicogroepen

De commissie meent dat deze bovengrens ook aanvaardbaar is voor de in hoofdstuk 3 beschreven risicogroepen. Voor mensen met een marginale vitamine B₁₂-status is het onzeker of deze gevoelig zijn voor neurotoxische effecten van extra foliumzuur. Tot hierover uitsluitel is verkregen via daarop gericht onderzoek moet deze groep niet worden blootgesteld aan extra foliumzuur. Voor kinderen en adolescenten kan, analoog aan het door de Commissie-DRI gebruikte model (Iom99), de aanvaardbare bovengrens worden gerelateerd aan het metabole lichaamsgewicht:

$$AB_{\text{kind}} = (AB_{\text{volwassene}}) (\text{gewicht}_{\text{kind}} / \text{gewicht}_{\text{volwassene}})^{0,75} **.$$

* De commissie tekent hierbij aan dat publicatiebias niet kan worden uitgesloten.

** AB = aanvaardbare bovengrens

Voedingsmiddelen die geschikt zijn als drager van foliumzuur

In verschillende landen is verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur inmiddels toegestaan of zelfs verplicht. In bijlage 3 is een overzicht gegeven van de niveaus die worden toegestaan bij toevoeging van foliumzuur aan voedingsmiddelen. In de Scandinavische landen is verrijking met foliumzuur niet toegestaan, in een aantal andere Europese landen mag op vrijwillige basis foliumzuur worden toegevoegd. In Hongarije is verrijking (van brood) verplicht (in combinatie met vitamine B₁₂). Buiten Europa komt verplichte verrijking voor in landen als de Verenigde Staten (alleen voor producten waaraan op vrijwillige basis reeds andere B-vitamines zijn toegevoegd), Japan, Zuid-Afrika en een aantal Zuid-Amerikaanse landen. Foliumzuur wordt toegevoegd aan onder meer brood, bloem, maïsmeel, pasta's, rijst, ontbijtgranen en andere graanproducten, fruit- en vruchtensappen.

Als verrijking van producten met foliumzuur in Nederland wordt toegestaan met als doel de verbetering van de foliumzuurvoorziening van vrouwen met zwangerschapswens, lijkt toevoeging aan basisvoedingsmiddelen zoals brood en broodvervangers voor de hand te liggen. Verrijking van basisvoedingsmiddelen leidt er echter toe dat naast de beoogde doelgroep ook de rest van de bevolking wordt blootgesteld aan extra foliumzuur, met daarbij een kans op overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van 1 mg per dag. Met behulp van simulatiestudies zoals het eerdergenoemde door TNO Voeding uitgevoerde onderzoek (Bau95) kan de blootstelling van de bevolking aan extra foliumzuur als gevolg van verrijking van verschillende voedingsmiddelen worden nagegaan. Uit de genoemde TNO-studie is gebleken dat een voor de doelgroep doelmatige verrijking van basisvoedingsmiddelen met foliumzuur voor bepaalde groepen van de Nederlandse be-

volking zou leiden tot een blootstelling boven het aanvaardbare niveau (toen gedefinieerd als 1 mg foliumzuur uit voeding plus toegevoegd PMG) per dag. Verrijking van brood met 210 µg PMG per 100 g bijvoorbeeld, zou genoeg zijn om de vrouwen van 22-50 jaar met een lage inneming van foliumzuur uit de voeding (onder de mediaan) de aanbevolen inneming van 400 µg/dag te laten halen. Bij een dergelijk verrijkingsschema zou een inneming hoger dan 1 mg het meest frequent voorkomen bij mannen, vooral tussen 16 en 19 jaar (10%), maar ook bij mannen boven de 65 jaar nog bij 2,5%. Als bij dergelijke berekeningen wordt uitgegaan van de door de commissie voorgestelde grens van 1 mg in de vorm van PMG vallen de genoemde percentages uiteraard beduidend lager uit en komt de verwachte overschrijding nog alleen voor bij circa 1% van de mannen tussen 19 en 22 jaar. Als wordt besloten tot het toestaan van verrijking van een of meer (groepen van) voedingsmiddelen zal een specifieke simulatiestudie een schatting kunnen geven van de te verwachten inneming van de doelgroep en de te verwachten percentages overschrijding door de verschillende geslachts- en leeftijdsgroepen in de Nederlandse bevolking.

In de Verenigde Staten is reeds gebleken dat de verrijking van graanproducten met foliumzuur een duidelijk effect heeft op de foliumzuurstatus van mensen die geen deel uitmaken van de doelgroep (vrouwen die zwanger kunnen worden). Bij mannelijke deelnemers van het zogeheten Framingham-onderzoek steeg het foliumzuurgehalte in het plasma na de introductie van verrijkte graanproducten aanzienlijk (van gemiddeld 11 naar 23 nmol/l) (Jac99). Deze mannen gebruikten geen foliumzuursupplementen. Daarnaast is gebleken dat in veel verrijkte producten veel hogere niveaus van PMG zijn vastgesteld dan door de FDA is vereist en op het etiket wordt vermeld (Rad99). Dit zou tot een ongewenst hoge blootstelling kunnen leiden (Mil00).

Zoals in paragraaf 3.8 is aangegeven moeten mensen met een marginale vitamine B₁₂-status uit voorzorg niet met extra foliumzuur in de vorm van PMG worden belast, tot uit onderzoek is gebleken dat zij geen risico lopen op neurotoxische effecten. Het is daarom niet wenselijk de gehele bevolking via de verrijking van basisvoedingsmiddelen bloot te stellen aan extra PMG. De commissie meent dat foliumzuurverrijking vooralsnog alleen zou mogen worden toegestaan voor speciaal op de doelgroep gerichte producten. De introductie van dergelijke producten moet worden begeleid met een zodanige voorlichting en etikettering, dat de doelgroep deze producten herkent en kiest, terwijl het gecombineerde gebruik van foliumzuursupplementen en met foliumzuur verrijkte producten wordt voorkomen.

Het is overigens de vraag of dergelijke producten wel door de doelgroep zullen worden gebruikt, aangezien tot dusver het advies om een foliumzuursupplement te gebruiken door de doelgroep ook niet voldoende is opgevolgd. Beide benaderingen vragen namelijk om een positieve actie van het individu zelf.

De commissie geeft in overweging via *post launch monitoring* na te gaan of de producten daadwerkelijk door de doelgroep worden gebruikt en niet door personen uit groepen die een risico lopen als gevolg van extra foliumzuur. Ongewenste bijwerkingen moeten hierbij op eenvoudige wijze kunnen worden gemeld.

Ten slotte wijst de commissie erop dat de aanbeveling om foliumzuurverrijking slechts toe te staan voor speciaal op de doelgroep gerichte producten opnieuw moet worden bezien op het moment dat meer bekend is over mogelijke positieve effecten van extra foliumzuur op de homocysteïnestofwisseling en daarmee op de preventie van hart- en vaatziekten.

Beantwoording van de voorgelegde vragen

Is het destijds door de Voedingsraad gekozen uitgangspunt dat maatregelen ter verhoging van de foliumzuurinneming op populatieniveau niet zou mogen leiden tot een inneming die uitgaat boven 1 mg per dag nog steeds geldig, of is op grond van de huidige stand van de wetenschap een andere aanvaardbare grens aan te geven en zo ja, onder welke voorwaarden?

Sinds het verschijnen van het advies van Voedingsraad en Gezondheidsraad over de foliumvoorziening en de preventie van neuralebuisdefecten in 1993 is geen informatie beschikbaar gekomen die het noodzakelijk of wenselijk maakt de toen vastgestelde aanvaardbare dosis van 1 mg foliumzuur per dag te wijzigen. De commissie meent wel dat deze grens betrekking moet hebben op alleen PMG, de synthetische vorm waarin foliumzuur aan supplementen en verrijkte voedingsmiddelen wordt toegevoegd. Voor kinderen jonger dan twee jaar raadt zij aan de aanvaardbare bovengrens te relateren aan het metabole lichaamsgewicht (hoofdstuk 4).

Indien de grens van 1 mg per dag gehandhaafd dient te worden, welke volksgezondheidsrisico's zijn dan verbonden aan een inneming die hoger is dan 1 mg door enerzijds vrouwen met een zwangerschapswens en anderzijds andere gebruikers van met foliumzuur verrijkte producten?

De commissie meent dat een incidentele, lichte overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van dagelijkse inneming van foliumzuur bij gezonde volwassenen geen reden is voor bezorgdheid. Bij vrouwen met zwangerschapswens en zwangere vrouwen kan de grenswaarde gemakkelijk worden overschreden door gecombineerd gebruik van supple-

menten en verrijkte voedingsmiddelen. Dit noopt tot adequate voorlichting en etikettering. Bij epilepsiepatiënten moet de behandelend arts rekening houden met het gebruik van extra foliumzuur uit supplementen of verrijkte producten.

De anemie die optreedt als gevolg van een vitamine B₁₂-deficiëntie kan bij verhoging van de foliumzuurinneming worden genormaliseerd, terwijl desondanks de neurologische verschijnselen van de deficiëntie kunnen voortschrijden. Artsen moeten zich hiervan bewust zijn en bij twijfel een vitamine B₁₂-deficiëntie uitsluiten aan de hand van daartoe geschikte methodes.

De commissie ziet een mogelijk neurotoxisch effect van PMG voornamelijk als een potentieel risico voor mensen met een marginale vitamine B₁₂-status en verbindt daaraan de conclusie dat uit voorzorg deze groep niet met extra foliumzuur in de vorm van PMG moet worden belast, tot uit onderzoek is gebleken dat dit risico niet aanwezig is (hoofdstuk 3).

Zijn er voedingsmiddelen die bij uitstek geschikt zijn als drager voor foliumzuur?

Gezien de onzekerheden, vooral ten aanzien van mogelijk nadelige effecten van PMG bij mensen met een marginale vitamine B₁₂-status zou, totdat naar deze effecten onderzoek is verricht, foliumzuur niet aan basisvoedingsmiddelen toegevoegd moet worden maar alleen aan speciaal voor de doelgroep bestemde producten. De introductie van dergelijke producten moet worden begeleid met een zodanige voorlichting en etikettering, dat de doelgroep deze producten herkent en kiest, terwijl het gecombineerde gebruik van foliumzuur supplementen en foliumzuurverrijkte producten wordt voorkomen.

De commissie acht het niet onwaarschijnlijk dat deze aanbeveling moet worden heroverwogen op het moment dat meer inzicht is verkregen in mogelijke positieve effecten van extra foliumzuur op de homocysteïnestofwisseling en daarmee op de preventie van hart- en vaatziekten (hoofdstuk 5).

Den Haag, 15 november 2000,
voor de commissie

dr ir LE Voorrips,
secretaris

dr ir RJJ Hermus,
voorzitter

Literatuur

-
- Aga76 Agamanolis DP, Chester EM, Victor M, Kark JA, Hines JD, Harris JW. Neuropathology of experimental vitamin B₁₂ deficiency in monkeys. *Neurology* 1976; 26: 905-14.
- Ass98 van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I, Hoefnagels WH. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 328-34.
- Bai95 Bailey LB (ed). *Folate in health and disease*. Marcel Dekker, New York, 1995.
- Bac89 Backman N, Holm AK, Hanstrom L, Blomquist HK, Heijbal J, Safstrom G. Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 222-32.
- Bau95 Bausch-Goldbohm RA, Hulshof KFAM, Brants HAM, van den Berg, H, Bouman M. De inneming van foliumzuur door verschillende bevolkingsgroepen in Nederland voor en na verrijking van bepaalde voedingsmiddelen. Voedselconsumptiepeiling 1992. TNO-rapport V 95.184, TNO Voeding, Zeist.
- Bek99: Bekkers RLM, Eskes TKAB. Periconceptional folic acid intake in Nijmegen, The Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 292.
- Ber83 Berg MJ, Rivey MP, Vern BA, Fisher LJ, Schottelius DD. Phenytoin and folic acid: individualized drug-drug interactions. *Ther Drug Monit* 1983; 5: 395-9
- Bow95 Bower C, Wald NJ. Vitamin B₁₂ deficiency and the fortification of food with folic acid. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 787-93.
- Bra99 Brandenburg H, Traas MAF, Laudy J, Ursem N, Westerveld AM, Wladimiroff JW. Periconceptional use of folic acid amongst women of advanced maternal age. *Prenatal Diagnosis*. 1999; 19: 132-5.
- Bre97 de Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: Recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 643-60.
-

- Bro91 Brown RS, Di Stanisio PT, Beaver WT, Bottomley WK. The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 71: 565-8.
- Bro99 Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, Meyboom S, Thomas CM, Duran M, van het Hof KH, Eskes TK, Hautvast JGAJ, Steegers-Theunissen RP. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J Nutr* 1999; 129: 1135-9.
- But89 Butterworth CE Jr, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 353-8.
- Cal99 Calvert H. An overview of folate metabolism: features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agents. *Seminars in Oncology*. 1999; 26: 3-10.
- Cam96 Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med* 1996; 156: 1638-44.
- Cha60 Chanarin I, Laidlow J, Longbridge LW, Mollin DL. Megaloblastic anaemia due to phenobarbitone. The convulsant action of therapeutic doses of folic acid. *Br Med J* 1960;1: 1099-102.
- Chi75 Ch'ien LT, Krumdieck CL, Scott CW, Butterworth CE. Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28: 51-8.
- Cho00 Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: An integrated scheme. *J Nut* 2000; 130: 129-32.
- Cze92 Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
- Dic95 Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B₁₂ deficiency? *QJM* 1995; 88: 357-64.
- Dip77 DiPalma JR, Ritchie RM. Vitamin toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 133-48.
- FDA93 Food and Drug Administration. Food labelling: health claims and label statements; folate and neural tube defects. *Federal Register*, vol 58, no 197, October 1993, pp 53254-70.
- FDA96 Food and Drug Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; Folic acid (Folacin). *Federal Register*, vol 61, no 44, March 1996, pp 8797-803.
- Gib81 Gibberd FB, Nicholis A, Wright MG. The influence of folic acid on the frequency of epileptic attacks. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 57-60.
- Gio98 Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA e.a. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-24.
- Hel71 Hellstrom, L. Lack of toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1971; 1: 59-61.
- Hor68 Hotwitz FA, Klipstein FK, Lovelace RE. Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant therapy. *Lancet* 1968; 1: 563-5.
- Hun70 Hunter R, Barnes J, Oakeley HF, Matthews DM. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1970; 1: 61-3.
- Ino86 Inoue F, Kobalinski I. Possible interaction between phenytoin therapy and folate supplement: 2 case reports. *Can J Hosp Pharm* 1986; 39: 16.

- Iom99 Institute of Medicine, Panel of Folate, other B vitamins, and Choline. Dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington DC: National Academy Press, 1999.
- Jac99 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson, PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-54.
- Jen70 Jensen ON, Olesen OV. Subnormal serum folate due to anticonvulsive therapy. *Arch Neurol* 1970; 22: 181-3.
- Kel97 Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott J.M. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1790-5.
- Kim99 Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 66.
- Lac98 Lachance AP. Overview of key nutrients: micronutrient aspects. *Nutr Rev* 1998; 56: 34S-9S.
- Lau81 Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med J* 1981; 282: 1509-11.
- Mat73 Mattson RH, Gallagher BB, Reynolds EH, Glass D. Folate therapy in epilepsy. *Arch Neurol* 1973; 29: 78-81.
- Mil84 Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH. Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 535-9.
- Mil00 Mills JL. Fortification of foods with folic acid - how much is enough? *N Eng J Med* 2000; 342: 1442-5.
- Mrc91 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
- Rad99 Rader JI, Weaver CM, Angyal G. Advances in the analysis of folates in foods. *Food Test Anal* 1999; 5: 14-32.
- Ral70 Ralston AJ, Snaith RP, Hinley JB. Effects of folic acid on fit-frequency and behaviour in epileptics on anticonvulsants. *Lancet* 1970; 1: 867-8.
- Rey67 Reynolds EH, Wales MB. Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients. *Lancet* 1967; 1: 1086-8
- Ric71 Richens, A. Toxicity of folic acid. *Lancet* 1971; 1: 912.
- Rog97 Rogers LM, Pfeiffer CM, Bailey LB, Gregory III, JF. A dual-label stable-isotopic protocol is suitable for determination of folate bioavailability in humans: evaluation of urinary excretion and plasma folate kinetics of intravenous and oral doses of [13C5] and [2H2] folic acid. *J Nutr* 1997; 127: 2321-7.
- Rot99 Rothenberg SP. Increasing the dietary intake of folate: Pros and cons. *Seminars in hematology* 1999; 36: 65-74.
- Rus98 Russell RM. Mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 222-3.
- Sav95 Savage DG, Lindenbaum J. Folate-cobalamin interactions. In: *Folate in health and disease*. Bailey LB ed. Marcel Dekker, New York, 1995, pp 237-73.
- Sco94 Scott JM, Weir DG. Folate/vitamin B₁₂ interrelationships. *Essays Biochem* 1994; 28: 63-72.
-

- Sco98 Scott JM, Weir DG. Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 223-7.
- Sco99 Scott JM. Folate and vitamine B₁₂. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 441-8.
- Sel89 Selby JV, Friedman GD, Fireman BH. Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up. *Cancer Res* 1989; 48: 5736-47.
- Ses80 Sesin GP, Kirschenbaum H. Folic acid hypersensitivity or tartrazine allergy? *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 1474.
- Stra74 Strauss RG, Bernstein R. Folic acid and Dilantin antagonism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 345-8.
- Tam95 Tamura T. Nutrient interaction of folate and zinc. In: *Folate in health and disease*. Bailey LB ed. Marcel Dekker. New York, 1995, pp 287-312.
- Tuc96 Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply: potential risks and benefits. *JAMA* 1996; 276: 1879-85.
- Voe86 Voedingsraad. Advies Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Voedingsraad, 1986.
- Voe92 Voedingsraad. Advies inzake Foliumzuurvoorziening in relatie tot neuralebuisdefecten. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1992.
- Voe93 Voedingsraad/Gezondheidsraad. Vervolgadvies inzake Foliumzuurvoorziening in relatie tot neuralebuisdefecten. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1993.
- Wal99: Walle HEK de, Jong-van den Berg LTW de, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 1187.
- Wes82 Westhuyzen J van der, Fernandes-Costa F, Metz J. Cobalamin inactivation by nitrous oxide produces severe neurological impairment in fruit bats: protection by methionine and aggravation by folates. *Life Sci* 1982; 31: 2001-10.
- Wes83 van der Westhuyzen J, Metz J. Tissue S-adenosylmethionine levels in fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*) with nitrous oxide-induced neuropathy. *Br J Nutr* 1983; 50: 325-30.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Overzicht verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur in andere landen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 23 juli 1998 heeft de toenmalige Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de gezondheidsraad advies gevraagd over foliumzuur-profylaxe (brief nr GZB/VVB/983757). De staatssecretaris schreef:

De Gezondheidsraad/Voedingsraad heeft tweemaal geadviseerd over de foliumzuurvoorziening in relatie tot neuralebuisdefecten (1992 en 1993). Het advies uit 1993 richtte zich niet alleen op vrouwen met een verhoogd risico op een kind met een neuralebuisdefect, maar op alle vrouwen met een zwangerschapswens. De Raad adviseerde om door middel van verrijkte voedingsmiddelen of voedingssupplementen de foliumzuurinneming van alle vrouwen met een zwangerschapswens te verhogen.

Als vervolg op deze adviezen is ervoor gekozen vrouwen met een zwangerschapswens te adviseren een foliumzuursupplement te gebruiken. TNO-PG heeft de mate waarin dit advies is opgevolgd geëvalueerd. De evaluatie leert dat het resultaat van de maatregelen om de inneming van foliumzuur door vrouwen met een zwangerschapswens te verhogen niet optimaal is. Het is noodzakelijk deze situatie te verbeteren. Ik ga hierbij uit van voortzetting van het advies aan vrouwen met een zwangerschapswens een foliumzuursupplement te gebruiken. Als aanvullende maatregel overweeg ik verrijking van daarvoor in aanmerking komende levensmiddelen met foliumzuur. Voorwaarde hierbij is uiteraard dat dit geen onaanvaardbare risico's voor de volksgezondheid met zich mee brengt. In dit verband leg ik het volgende aan de Raad voor:

- Is het destijds door de Voedingsraad aangegeven uitgangspunt dat maatregelen ter verhoging van de foliumzuurinneming op populatieniveau niet mogen leiden tot een inneming die uitgaat boven 1 mg

per dag nog steeds geldig, of is op grond van de huidige stand van de wetenschap een andere aanvaardbare grens aan te geven en zo ja, onder welke voorwaarden?

- Indien de grens van 1 mg per dag gehandhaafd dient te worden, welke volkgezondheidsrisico's zijn verbonden aan een inneming die hoger is dan 1 mg door enerzijds vrouwen met een zwangerschapswens en anderzijds andere gebruikers van met foliumzuur verrijkte producten?
- Zijn er voedingsmiddelen die bij uitstek geschikt zijn als drager voor foliumzuur?

Zoals u bekend is, heeft TNO-voeding een simulatiestudie uitgevoerd voor de toevoeging van foliumzuur aan diverse groepen voedingsmiddelen. Daarnaast zijn er een aantal landen, waaronder de VS, Australië, het VK en Canada, waar de foliumzuurinneming verhoogd wordt met behulp van met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen en/of gerichte foliumzuursuppletie. Ik verzoek u deze gegevens bij de bepaling van uw standpunt te betrekken.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. Erica Terpstra

De commissie

-
- dr ir RJJ Hermus, *voorzitter*
voedingskundige; destijds TNO Voeding, Zeist
 - drs DZ van Asselt
geriater in opleiding; Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - dr H van den Berg
biochemicus; TNO Voeding, Zeist
 - dr GHJ Boers
internist; Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - dr J Lindemans
klinisch chemicus; Academisch Ziekenhuis, Rotterdam
 - dr JJM Marx
hoogleraar interne geneeskunde; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - dr GJ Mulder
hoogleraar toxicologie; Universiteit Leiden
 - dr PWJ Peters
hoogleraar teratologie; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - dr RPM Steegers-Theunissen
arts-epidemioloog; Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - dr FRJ Verhey
zenuwarts; Academisch Ziekenhuis/Universiteit Maastricht
-

- dr ir P Verhoef
voedingskundige-epidemioloog; Wageningen Centre for Food Sciences,
Wageningen
- ir W Bosman, *adviseur*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr ir LE Voorrips, *secretaris*
voedingskundige-epidemioloog; TNO Voeding, Zeist en
Gezondheidsraad, Den Haag

Overzicht verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur in andere landen

land	verplicht/toegestaan in	hoeveelheid	opmerkingen
<i>Binnen Europa</i>			
België	alle voedingsmiddelen	max 300% van ADH ^a per portie	vrijwillig
Denemarken	alleen kindervoeding		
Duitsland	alle voedingsmiddelen	geen maximum	vrijwillig
Finland	niet toegestaan		
Frankrijk	alleen dieetproducten	max 40% van ADH per 100 kcal	vrijwillig
Griekenland	alleen dieetproducten	max 50% van ADH per portie	vrijwillig
Groot-Brittannië	alle voedingsmiddelen	geen maximum	vrijwillig, ook supplement aanbevolen (400 ug PMG/d)
Hongarije	brood	0,16 mg /100g meel	verplicht
Ierland	melk, ontbijtgranen en ontbijtdranken		vrijwillig
Italië	alleen dieetproducten	150% van ADH per portie	vrijwillig
Noorwegen	niet toegestaan		
Oostenrijk	snoep, fruitthee, ontbijtgranen		vrijwillig
Portugal	ontbijtgranen		vrijwillig
Spanje	alle voedingsmiddelen	geen maximum	vrijwillig
IJsland	granen		vrijwillig
Zweden	niet toegestaan		

land	verplicht/toegestaan in	hoeveelheid	opmerkingen
<i>Buiten Europa</i>			
Australië/ Nieuw Zeeland	o.a. koekjes, meel, brood, ontbijtgranen, pasta's, gist- extract, vruchten- en groentesappen	max 50% van ADH per portie	vrijwillig
Bolivia	tarwemeel	1,5 mg/kg	verplicht
Canada	o.a. ontbijtgranen, vruchtendranken, pasta's, dieetproducten, imitatievlees en -eieren, tarwemeel	meel: 0,15mg/100g ontbijtgraan:0,60 mg/100g pasta's: 0,27 mg/100g brood:: 1,0 mg/kg rijst: 0,16 mg/kg	vrijwillig, ook suppl (0,4 mg/d), aan harmonisatie met USA wordt gewerkt
Chili	tarwemeel	2,0 mg/kg	
Colombia	tarwemeel	0,154 mg/100 g	verplicht
Costa Rica	tarwemeel	1,5 mg/kg	
Dominicaanse Republiek	tarwemeel	1,5 mg/kg	
Equador	tarwemeel	0,6 mg/kg	
El Salvador	tarwemeel	1,3 mg/kg	
Guatamala	tarwemeel	0,35-0,45 mg/kg	
Honduras	tarwemeel	1,5 mg/kg	
Japan	ontbijtgranen		vrijwillig
Mexico	tarwemeel	0,2 mg/100 g	verplicht
Nicaragua	tarwemeel	1,3 mg/kg	
Panama	tarwemeel	1,5 mg/kg	
Paraguay	tarwemeel	3,0 mg/kg	
Saudi Arabië	tarwemeel	1,5 mg/kg	
Verenigde Staten	verrijking van alle met B-vitaminen verrijkte tarwemeel, rijst, pasta's, maïsmeel en andere graanproducten	tarwemeel: 1,54 mg/kg brood: 0,95 mg/kg bloem: 1,54-1,91 mg/kg pasta: 2,00-2,64 mg/kg maïs: 1,54-2,20 mg/kg rijst: 1,54-3,08 mg/kg	verplicht, ook supplement (0,4 mg PMG/dag) aanbevelen
Venezuela	maïsmeel		verplicht
Zuid-Afrika	maïs- en tarwemeel	33% van ADH	verplicht

^a Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid

