

Nut van multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap?

Referentie

Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905;pub4

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het voordeel van orale suppletie met multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap op gezondheidsuitkomsten bij moeder, foetus en kind?

Achtergrond

Door de toenemende vraag van moeder én foetus treedt een tekort aan micronutriënten vaker op tijdens de zwangerschap (1). Zo kampt naar schatting 38% van de zwangere vrouwen wereldwijd met anemie, waarvan ongeveer de helft door gebrek aan ijzer, en dat voornamelijk in ontwikkelingslanden (2). Anemie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een lager geboortegewicht bij het kind (3) en met een verhoogd risico op maternale complicaties (4). Suppletie met ijzer zou dit risico verlagen (5). Ook het risico op neurale buisdefecten zou men kunnen reduceren door suppletie met foliumzuur (6). Tijdens de zwangerschap kunnen nog andere deficiënties optreden, zoals voor vitamine A, vitamine D, jodium, zink,... Of suppletie van deze tekorten voordelig is voor moeder, foetus en kind, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (maart 2015): deze databank wordt gevoed door een maandelijkse zoektocht in de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en CINAHL (EBSCO), een wekelijkse zoektocht in MEDLINE (Ovid) en Embase (Ovid), een handmatige zoektocht in 30 tijdschriften en proceedings van belangrijke congressen, alsook door wekelijkse alerts van 44 tijdschriften en een maandelijkse alert van BioMed Central
- referentielijsten van gevonden artikels en reviews
- experten voor bijkomende lopende studies
- geen restrictie op vlak van taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- 17 prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect onderzochten van suppletie tijdens de zwangerschap met minstens drie micronutriënten in vergelijking met geen suppletie, placebo (2 studies) of slechts één of twee micronutriënten (zoals ijzer al dan niet met foliumzuur) (15 studies) op uitkomstmaten bij moeder, foetus en kind; tussen de onderzoeksgroepen mocht geen verschil in co-interventies bestaan; er was geen beperking in duur van de interventie
- 15 studies zijn uitgevoerd in lage tot matige inkomenslanden en twee studies in West-Europa.

Bestudeerde populatie

- 137 791 zwangere vrouwen in eender welke periode van de zwangerschap; exclusie van HIV-positieve vrouwen en vrouwen met een hoog risico op voedingsstoornissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vroeggeboorte (<37 weken); te kleine geboortelengte; te laag geboortegewicht (<2500 g); perinatale en neonatale mortaliteit; doodgeboorte.
- secundaire uitkomstmaten: maternale anemie (Hb <110 g/l in het derde trimester); maternale mortaliteit; miskraam (<28 weken); prematuur breken van de vliezen; pre-eclampsie; keizersnede; macrosomie; placentaruptuur; vroeggeboorte (<34 weken); vertraagde neuronale ontwikkeling op 6 en 12 maanden; deficiënte voedingsstatus van het kind op 6, 12 en 24 maanden; kostprijs van suppletie; ongewenste effecten van de supplementen; congenitale misvormingen (zoals neurale buisdefecten); matернаal welbevinden of tevredenheid.

Resultaten

- versus ijzer met of zonder foliumzuur zag men met een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) een afname in het aantal kinderen met te laag geboortegewicht (RR 0,88 met 95% BI van 0,85 tot 0,91; N=15; n=70 044) of te kleine geboortelengte (RR 0,90 met 95% BI van 0,83 tot 0,97; N=14; n=67 036), alsook een afname van het aantal doodgeboorten (RR 0,91 met 95% BI van 0,85 tot 0,98; N=15; n=98 808); geen statistisch significant verschil in vroeggeboorte, maternale anemie in het derde trimester, miskraam, maternale sterfte, perinatale en neonatale sterfte, keizersnede
- versus placebo zag men met een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) geen statistisch significante verschillen in vroeggeboorte, te laag geboortegewicht en te kleine geboortelengte en maternale anemie in het derde trimester (N=1), noch in aantal vrouwen met pre-eclampsie (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat suppletie met micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) uitkomsten in verband met geboorte verbetert. De consistente bevindingen van de verschillende systematische evaluaties vormen een sterke basis om ijzer en foliumzuur te vervangen door een preparaat met minstens drie micronutriënten dat ook ijzer en foliumzuur bevat, bij zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden, waar tekorten voor vitamines en mineralen vaak voorkomen tijdens de reproductieve leeftijd. De inspanningen zouden zich moeten richten op de integratie van een dergelijke interventie in programma's voor maternale voeding en antenatale zorg in ontwikkelingslanden.

Financiering van de studie

Program Cooperative Agreement between UNICEF (Headquarters) and the Centre for Global Child Health, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen te melden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze review van de Cochrane Collaboration is correct. De inclusie van studies gebeurde op basis van duidelijke in- en exclusiecriteria door twee onafhankelijke onderzoekers. Ze maakten een **funnel plot** om **publicatiebias** uit te sluiten. Voor één uitkomstmaat werd de graad van evidentie verlaagd wegens een verhoogd risico op publicatiebias. Ook de extractie van gegevens en het evalueren van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was globaal

genomen goed. Voor alle onderzochte domeinen (waaronder randomisatie, concealment of allocation, blinding, rapportering) had minstens 50% van de geïncludeerde studies een laag risico op bias. Het is dus weinig waarschijnlijk dat de evidentie van deze review vertekend zal zijn. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse die studies met meer dan 20% verlies aan deelnemers uitsloot en vonden geen verschil in resultaten. De kwaliteit van de evidentie werd beoordeeld met het GRADE-systeem en de kwaliteit van de evidentie voor bijna alle primaire uitkomstmaten was goed. De primaire uitkomstmaten hebben een ‘hard’ karakter wat geen ruimte laat voor subjectiviteit.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review voegt slechts twee nieuwe studies toe aan een eerder uitgevoerde systematische review over hetzelfde onderwerp (7). Suppletie met minstens drie micronutriënten waaronder ook ijzer (met of zonder foliumzuur) toonde 10% reductie in het risico op een te kleine geboortelengte, 12% reductie in het risico op te laag geboortegewicht en 9% reductie in doodgeboorte. Deze resultaten tonen dus aan dat suppletie met uitsluitend ijzer met of zonder foliumzuur niet volstaat. Uit een subgroepanalyse bleek er voor de uitkomstmaat vroeggeboorte een statistisch significant voordeel van suppletie met micronutriënten te bestaan voor vrouwen met een lage BMI bij wie de suppletie vroegtijdig gestart werd.

Bij de resultaten moeten we echter een aantal b-molletjes plaatsen. Vooreerst wat de bestudeerde populatie betreft. De Pakistaanse auteurs van deze systematische review selecteerden vooral studies in Afrikaanse (o.a. Zimbabwe, Tanzania, Guinea Bissau) en Aziatische (o.a. Nepal, Pakistan, India, China) landen en slechts één studie in Londen (sociaal achtergestelde buurt) en één in Frankrijk. Deze Westerse studies konden geen voordeel aantonen van multivitaminen en -mineralen ten opzichte van placebo. Vermoedelijk heeft dat te maken met een betere nutritionele omgeving (8). Alhoewel de literatuur laat uitschijnen dat er heel wat mogelijke deficiënties bestaan, maken de studies geen melding van bloedanalyses om deze deficiënties vast te stellen. Mogelijk zijn de resultaten beter wanneer we de samenstelling van de preparaten duidelijker laten afhangen van vastgestelde deficiënties. Bijkomende kosten en haalbaarheid van bloedanalyses moeten dan uiteraard mee in rekening gebracht worden. De samenstelling van de gebruikte preparaten in de verschillende interventiegroepen neemt het karakter aan van ‘wat ter beschikking is aan preparaten met multivitaminen en -mineralen voor zwangere vrouwen in en buiten de apotheek’. De preparaten hebben een uiteenlopende kwantitatieve samenstelling, maar komen kwalitatief wel ongeveer overeen. Het gaat weliswaar over voedingssupplementen zonder therapeutische indicatie. De meta-analyse was niet opgezet om ongewenste effecten van supplementen te evalueren. Zo ongewenste effecten optraden, bleven ze echter wel beperkt tot het gastro-intestinaal stelsel.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) ten opzichte van supplementen met ijzer (en foliumzuur) alleen het risico op een te laag geboortegewicht, een te kleine geboortelengte en doodgeboorte verlaagt bij zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden.

Voor de praktijk

De huidige aanbeveling van Domus Medica (9) beveelt supplementen met foliumzuur aan (GRADE 1A), raadt het routinematig gebruik van ijzerpreparaten af (GRADE 1A) en stelt voor om de toediening van vitamine D te overwegen bij risicogroepen (GRADE 2B). Omdat de onderzoekspopulatie van de hierboven beschreven meta-analyse niet rechtstreeks vergelijkbaar is met onze gemiddelde populatie van zwangere vrouwen, blijven deze aanbevelingen ongewijzigd.

Referenties

1. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr* 2011;30:689–701. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.08.004
2. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, et al. Global, regional, and national trends in total and severe anaemia prevalence in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1(1):e16–25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
3. Haider BA, Olofin I, Wang M, et al; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3443. DOI: 10.1136/bmj.f3443
4. Murray-Kolb LE, Chen L, Chen P, et al. CHERG iron report: maternal mortality, child mortality, perinatal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. CHERG Iron Report 2013. URL: cherg.org/publications/iron-report.pdf (geconsulteerd op 20 oktober 2016).
5. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5
6. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
7. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub3
8. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *BJ Nutr* 2010;104:437–45. DOI: 10.1017/S0007114510000747
9. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, et al. Zwangerschapsbegeleiding. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica, 2015.