

Openbare Commentaarronde

dd 3 oktober tot en met 10 november 2019,

betreffende de conceptversie van dit achtergronddocument:

Health effects of nutrient intake from supplements during pregnancy

Overzicht van de inhoudelijke commentaren die de Commissie *Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen* ontving in deze openbare commentaarronde en de reacties van de commissie daarop

De commissie heeft op dit concept-achtergronddocument reacties ontvangen van:

- Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI) en Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Kinder- en Dieetvoedingsmiddelen (VNFKD),
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD), G. Dijkhuis, W. Meesters, H. Spanjers,
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (KNV), prof. dr. H.N. Lafeber,
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), ir. S. ter Borg, dr. ir. M. Hendriksen, ir. E. Nawijn, dr. ir. J. Verkaik-Kloosterman,
- Mevr. prof. dr. R Steegers-Theunissen van het Erasmus MC,
- Mevr. drs. J.P.M.M. Willemse en prof. dr. L.J.M Smits van de Maastricht University.

NB: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG): NVOG heeft niet gereageerd op dit achtergronddocument. Wel was een opmerking van NVOG bij de openbare commentaarronde van het concept-achtergronddocument *Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding tijdens de zwangerschap* relevant voor dit achtergronddocument. Die opmerking is in dit overzicht opgenomen.

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
Algemeen			
1	NVK	<p>Wat de voedingssupplementen betreft zijn er vrijwel geen bewijzen van effecten op het kind. Wat foliumzuur betreft is er zoals al langer bekend een sterk bewijs op het verlagen van het risico op neurale tube defecten maar evenals alle andere bestudeerde supplementen zijn er geen bewezen effecten van vitamine D, Calcium, IJzer, Jodium, Magnesium en lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren uit visolie (DHA en EPA). Dat laatste is belangrijk omdat met name docosa-hexaeen-zuur (DHA) geacht werd de visus en de cognitieve ontwikkeling van de jong geborene te kunnen stimuleren. Dit is dus een belangrijke conclusie.</p>	<p>Dit achtergronddocument betreft de effecten van en verbanden met supplementgebruik. Per nutriënt is een paragraaf toegevoegd waarin wordt aangegeven welke bevindingen de commissie relevant vond om in het advies op te nemen en waarom. Voor een deel van de nutriënten gaf geen van de bevindingen aanleiding tot vermelding in het advies.</p>
2	Steegers-Theunissen	<p>1) Based on the applied selection criteria, overall the literature seems complete. 2) However, the definition of the selection criteria results in the following problems for which I would like to draw your attention:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) The papers published in Embase, Cochrane, Web of Science databases are not included (selection bias). The limitation of this approach should be discussed and taken into consideration with regard to the recommendations. b) The RCT is the golden standard in epidemiology. However, long term experiences with RCTs increasingly confront us with the following problems: <ul style="list-style-type: none"> I. RCTs do not represent the real life situation II. Selection bias of the study population III. Power issues <p>These returning problems can also explain that the evidence of significant associations between food dietary patterns, supplement intakes etc. on health outcome derived from RCTs in these reviews were often inconclusive or limited. Unfortunately, the consequence is that again the conclusion is that 'more research has to be performed'. This will delay not only the launch of recommendations and interventions, but also political policy on nutrition and lifestyle as the important target to improve health of the individual and society in the coming years.</p>	<p>Punt 2a van dit commentaar heeft betrekking op de literatuursearch van de commissie. Het klopt inderdaad dat het zoeken binnen twee databases (Pubmed en Psychinfo) een beperking is als het gaat om volledigheid. Echter, de commissie kon aanvullende publicaties aandragen als zij die miste, wat enkele aanvullende referenties heeft opgeleverd. Verder heeft de commissie de openbare commentaarronde specifiek uitgevoerd om via de respondenten na te gaan of op basis van de gekozen aanpak belangrijke publicaties gemist waren. Die openbare commentaarronde heeft geen aanvullende publicaties opgeleverd voor dit achtergronddocument. De commissie gaat er daarom van uit dat ze geen sleutelpublicaties heeft gemist ten aanzien van de onderwerpen die in het achtergronddocument over supplementen zijn besproken.</p> <p>Punt 2b van dit commentaar heeft betrekking op de werkwijze van de commissie. De commissie neemt case-control onderzoek, mechanistisch onderzoek en proefdieronderzoek niet in beschouwing, omdat deze typen onderzoek onvoldoende bewijskracht bieden voor het formuleren van voedingsaanbevelingen voor de algemene bevolking. Dat geldt vooralsnog ook voor nieuwe analysetechnieken betreffende "Big data".</p>

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
		<p>There is substantial (in)direct evidence from case-control studies and based on mechanistic and animal studies, that should also have been included in these systematic reviews. This is a shortcoming and has to be discussed.</p> <p>The question is whether new RCTs on the same research questions will give the best answer?</p> <p>My answer is that I would recommend to apply new data analytic techniques for Big data using all available data as the best and (cost)effective solution. This will benefit the launch of evidence-based recommendations, development of interventions, political policy and strategies.</p>	<p>De commissie benadrukt dat dit achtergronddocument alleen specifieke conclusies op deelonderwerpen betreft. De voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen worden niet in de achtergronddocumenten, maar in het advies geformuleerd. In het advies kan de commissie – als zij daar aanleiding toe ziet – ander relevant onderzoek in overweging nemen, mits dat voldoende zeggingskracht heeft.</p>
3	FNLI en VNFKD	<p>In [...] het document [...] wordt met geen woord gerept over de stof choline, terwijl het belang hiervan zeker rond de geboorte (zwangerschap en zuigelingenvoeding) wetenschappelijk een gegeven is. Wij zijn van mening dat de commissie hier een aantal belangrijke publicaties heeft gemist, al was het maar omdat de stof niet eens is benoemd.</p> <p>Over de algemene functies van choline is veel bekend. De EFSA heeft 3 verschillende health claims goedgekeurd.</p> <p><i>[aanvulling door secretariaat Gezondheidsraad, citaat uit de door FNLI-VNFKD aangedragen referentie Derbyshire 2019: 1) choline is needed for lipids metabolism, 2) maintaining healthy liver functioning, 3) reduction in homocysteine levels. (EFSA 2011) At that time evidence in relation to choline consumption and the maintenance of normal neurological function, cognitive function or brain and neurological development was not thought to be sufficient.]</i></p> <p>Ook zijn er Adequate Intakes (AI's) vastgesteld. De EFSA heeft ook AI's specifiek voor zwangere (480 mg/dag) en lacterende (520mg/dag) vrouwen. Er is onderzoek zowel in Noord-Amerika en in Europa dat deze waarden systematisch niet worden gehaald. (USA https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886842 ; EU https://doi.org/10.1017/S0007114515003700). Aangezien choline vooral in dierlijke producten voorkomt, zorgt de trend voor meer plantaardig voedsel mogelijk voor nog slechtere waarden.</p>	<p>De commissie beschrijft in dit achtergronddocument primair systematische overzichtsartikelen en meta-analyses van cohortonderzoek en RCTs. Onderwerpen zijn geselecteerd op basis van aanbevelingen voor zwangere vrouwen die golden op het moment dat dit adviestraject werd opgestart, aangevuld met onderwerpen aangedragen vanuit de beroepsgroepen die met zorg omtrent zwangerschap en geboorte te maken hebben, vanuit het Voedingscentrum en door de commissie. Choline was daar inderdaad geen onderwerp van.</p> <p>EFSA's AI voor choline voor mannen en niet-zwangere vrouwen (400 mg/d) is voornamelijk gebaseerd op gemiddelde innames. Er is te weinig bruikbaar onderzoek om de gemiddelde choline-behoefte te kwantificeren (één onderzoek: dat leverde aanwijzingen op dat de choline-behoefte tussen mensen sterk varieert). Daarom is de voedingsnorm dus gebaseerd op de gemiddelde inname. Bij voedingsnormen gebaseerd op de gemiddelde inname heeft grofweg de helft van de populatie per definitie een inname lager dan de norm. Het feit dat een substantieel deel van de vrouwen een lagere choline-inname heeft, is het directe gevolg van deze afleidingsmethode. Hier ontbreekt de wetenschappelijke kennis om te beoordelen of de choline-inname daadwerkelijk te laag is.</p>

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
		<p>In zuigelingenvoeding is het al lange tijd verplicht toe te voegen. In die nieuwe wetgeving die in 2020 van kracht gaat, ligt het minimumniveau op meer dan 350% van het oude niveau (van 7 mg/100kcal naar 25 mg/100kcal).</p> <p>Het is goed mogelijk dat er onvoldoende systematische studies zijn op grond waarvan conclusies zijn te trekken in relatie tot de gezondheid van zwangeren en het nageslacht. Dit geldt ook voor enkele stoffen die wel worden besproken in het achtergrond document.</p> <p>Referenties</p> <p>Supplementen voor zwangere vrouwen zijn slecht gereguleerd, maar de wetenschappelijke en medische wereld roept wel op tot het belang van choline voor zwangere vrouwen. Hier een paar referenties:</p> <ul style="list-style-type: none"> American Academy of Pediatrics (AAP): Zij vermelden het belang van sleutelnutriënten t.b.v. hersenontwikkeling tijdens de zwangerschap. Choline wordt hier expliciet genoemd https://pediatrics.aappublications.org/content/141/2/e20173716 American Medical Association (AMA): Zij pleiten voor de aanwezigheid van choline in alle supplementen voor zwangere vrouwen, op basis van wetenschappelijk verantwoorde hoeveelheden. https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/ama-backs-global-health-experts-calling-infertility-disease Emma Derbyshire, PhD: Recent wetenschappelijk artikel dat waarschuwt voor een mogelijk cholinecrisis in de UK. https://nutrition.bmj.com/content/bmjnph/early/2019/09/03/bmjnph-2019-000037.full.pdf 	<p>Voedingsnormen als deze, die gebaseerd zijn op de gemiddelde inname hebben een zwakke onderbouwing.</p> <p>EFSA's voedingsnorm voor zwangere vrouwen is 21% hoger dan die voor niet-zwangere vrouwen, omdat de gemiddelde gewichtstoename aan het einde van de zwangerschap 21% is.</p> <p>De door u aangedragen referenties zijn geen meta-analyse of systematische review naar zwangerschapsuitkomstmaten en vormen voor de commissie onvoldoende basis om conclusies over choline suppletie te trekken.</p> <p>De publicatie van de AAP (2018) is een policy statement die inderdaad choline benoemt als sleutel nutriënt, maar daar geen verdere onderbouwing voor geeft.</p> <p>De webpagina van de AMA bespreekt een nieuw sitem over de AMA Annual Meeting 2017. Daar hebben deelnemers gestemd over choline als onderdeel van supplementen voor zwangere vrouwen. Er worden geen wetenschappelijke publicaties vermeld om dit te onderbouwen.</p> <p>Het artikel van Derbyshire (2019) stelt dat de choline inname daalt als de consumptie van dierlijke producten afneemt en beschrijft voedingsnormen opgesteld door het IOM en EFSA. Ze beschrijft aanwijzingen, vooral mechanistisch van aard, over het belang van choline voor de zwangerschap en de gezondheid van moeder en kind. Echter ze presenteert geen systematisch overzicht van de literatuur.</p> <p>Op basis van uw commentaar heeft de commissie gezocht naar systematische overzichtartikelen over gebruik van cholinesupplementen tijdens de zwangerschap met een search conform de andere supplementen:</p> <p><i>(choline[MeSH Terms] OR choline[tiab]) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] OR gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR</i></p>

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
			<p><i>parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) Filter: Meta-analyse OF systematisch review OF Review.</i></p> <p>De search werd uitgevoerd op 21 juli 2020 en leverde 191 hits op. Drie daarvan waren voor de commissie relevant: Derbyshire and Obeid 2020¹, Leermakers et al. 2015² en Freedman and Ross 2015.³ De reviews beschrijven 1 uitkomstmaat die relevant is voor de commissie: cognitieve ontwikkeling. De review van Derbyshire is het meest recent en compleet en overlapt op de uitkomstmaat cognitieve ontwikkeling volledig met beide oudere reviews.</p> <p>Het effect van choline supplementen tijdens de zwangerschap is beschreven in 2 RCTs (beschreven in 4 publicaties⁴⁻⁷) die voldoen aan de criteria van de commissie waarvan één RCT (beschreven in twee publicaties^{6,7}) een subpopulatie heeft opgenomen met zwangere vrouwen die alcohol gebruiken tijdens de zwangerschap en een subpopulatie met niet-drinkende zwangere vrouwen.</p> <p>De commissie acht twee RCTs te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van cholinesuppletie tijdens de zwangerschap op de cognitieve ontwikkeling van het nageslacht (zie de beslisboom in het achtergronddocument).</p> <p>Deze bevinding leidt niet tot een aanbeveling voor zwangere vrouwen (daarvoor is sterke of beperkte bewijskracht nodig, zie het achtergronddocument over de werkwijze van de commissie). Daarom laat de commissie het bij deze beschrijving van choline in dit reactiedocument en neemt zij geen apart hoofdstuk over choline op in het achtergronddocument over supplementgebruik in de zwangerschap.</p>
		Folic acid	
4	NVOG	<i>De reactie van NVOG op een ander achtergronddocument (Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding tijdens de zwangerschap) bevatte één opmerking die relevant was voor dit achtergronddocument (Health effects of</i>	De commissie bedoelt hier 'epigenetische effecten als uitkomstmaat buiten beschouwing laten'. Dit wordt verduidelijkt in het werkwijzedocument. Ze sluit geen effecten uit die het mogelijke gevolg zijn van methyleringsprocessen,

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
		<p><i>nutrient intake from supplements during pregnancy</i>). <i>Het betreft deze opmerking:</i> Wat betreft het werkwijze document: epigenetische effecten buiten beschouwing gelaten vanwege onduidelijke relatie. Hoewel de beschikbare literatuur op dit moment nog niet past in de zoekstrategie van de commissie, is er toch voldoende bekend van de rol van o.a. foliumzuur en epigenetische effecten via (de-) methyleringsprocessen. Bij foliumzuur lijkt me daarom een kleine kanttekening gerechtvaardigd voor de epigenetische processen die in utero plaatsvinden; juist ook voor de langere termijngevolgen voor het nageslacht.</p>	<p>alleen wordt niet expliciet benoemd of een gevonden effect of verband via een epigenetisch effect loopt of niet. De commissie onderschrijft het belang van foliumzuur-suppletie rond de conceptie.</p>
5	RIVM	<p>Regel 465-466: Deze conclusie gaat alleen over RCTs, maar dat staat hier niet uitdrukkelijk vermeld. Dat is verwarrend omdat het stuk eronder over cohortstudies gaat en tot een andere conclusie komt. In deze zin graag vermelden dat het alleen over RCTs gaat.</p>	<p>Toegevoegd dat het in deze conclusie op RCTs gaat, ook het woord 'effect' geeft aan dat het hier om experimenteel onderzoek gaat. Verder is in paragraaf 2.4.2 aangegeven dat die conclusie op basis van cohortstudies is getrokken.</p>
6	NVD	<p>biz 24 r592-593 staat dat periconceptional use of folic acid supplements and multivitamins containing folic acid....Hier staat niets over pre-conceptional voor de zwangerschap maar hier wordt ook ineens gesproken over multivitamins containing folic acid genoemd. Bij de andere niet, waarom is mij niet duidelijk.</p>	<p>De meta-analyse (Hua et al. (2016))⁸ waarop de commissie haar conclusie grotendeels baseert, combineert bevindingen uit cohortonderzoeken naar foliumzuur-supplementen met bevindingen uit cohortonderzoeken naar multivitaminen-supplementen waar foliumzuur onderdeel van was. Op basis van deze meta-analyse is alleen een uitspraak mogelijk over de combinatie van beide vormen van suppletie. Dit is verhelderd in de tekst. Er wordt hier gesproken over periconceptioneel gebruik omdat het startmoment van suppletie rond de conceptie varieerde tussen de geïncorporeerde cohortonderzoeken (zowel vlak ervoor als erna).</p>
7	NVD	<p>Blz 34 Bij alle unlikely/contradictory/too little research and inconclusive staat bij de conclusie niet duidelijk vermeld dat het periconceptional bedoeld is. Het is mij niet duidelijk of alleen naar periconceptioneel gekeken is of ook naar het pre-conceptionele gebruik van foliumzuur voor de zwangerschap.</p>	<p>Alleen voor de conclusies met sterke en beperkte bewijskracht stond de volledige conclusie nogmaals vermeld in de samenvattende tabel. Op basis van dit commentaar is dat ook toegevoegd bij de conclusie 'unlikely' omdat die conclusie eveneens sterke evidentie vereist (zie de beslisboom van de commissie). Voor alle overige typen conclusies (contradictory, too little research, inconclusive) is in de conclusie onder de samenvattende tabel alleen de</p>

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
			betreffende uitkomstmaat vermeld. De volledige conclusies zijn te vinden in de tekst van de paragraaf waar de betreffende uitkomstmaat wordt besproken.
8	Steegers-Theunissen	No literature is available on long-term folic acid use based on the used literature selection criteria.	Bedankt voor deze mededeling, de commissie heeft hierdoor het vertrouwen geen literatuur gemist te hebben op dit onderwerp.
Multiple micronutrients			
9	RIVM	Regel 864-865: Hierin staat dat een 'multiple micronutrient supplement' is gedefinieerd als een supplement met minimaal 3 microvoedingsstoffen in een supplement. Hoe zijn studies met supplementen meegenomen waar 2 microvoedingsstoffen in zitten?	Minimaal 3 microvoedingsstoffen was het criterium dat werd gehanteerd in de reviews die over multivitaminen gingen. Studies met 2 microvoedingsstoffen zijn dus geëxcludeerd in die meta-analyses en daarmee ook in het overzicht van de commissie. Het is explicieter gemaakt dat het hier gaat om de definitie die werd gehanteerd door de gevonden systematische reviews.
10	NVD	Regel 1162 en regel 1198: Aan het begin van de paragraaf staat limited evidence als conclusie, terwijl aan het einde van de paragraaf strong evidence wordt geconcludeerd.	Dit moet 'strong evidence' zijn en is zodanig aangepast. Het is ook aangepast in de samenvattende tabel in paragraaf 3.20
11	NVD	Regel 1951 in paragraaf 3.20 staat in de summary niet small for gestational age vermeld, maar is ook limited evidence, maar dit staat in deze regel er niet bij vermeld. Terwijl in paragraaf 3.7.2 welke conclusie in regel 1342 staat dat er limited evidence is voor multiple micronutrient supplementation during the periconceptional period.....lower risk on a small-for-gestational-age infant.	De alinea is zodanig aangepast dat duidelijk is welke conclusies op basis van interventiestudies zijn getrokken en welke conclusies op basis van cohortstudies. Daarmee is ook de conclusie waar de NVD op doelt opgenomen in de alinea.
12	NVD	Regel 1978 in de tabel waar de conclusies worden samengevat staat 'head circumference during childhood'. Deze uitkomst komt in het hele stuk over multivitaminen niet terug.	Dit betreft een uitkomstmaat die uiteindelijk geschrapt is en dus ook niet zou moeten terugkomen in deze tabel. Hij is daarom verwijderd.
13	NVD	Regel 1978 in de tabel waar de conclusies worden samengevat staat bij veel punten niet vermeld of het maternal, during pregnancy, before and during pregnancy of during periconceptional is. Komt dit omdat het geen strong of limited evidence is?	Alle suppletie die door de commissie beschreven is, is door de moeder tijdens de zwangerschap (of tijdens de periconceptionele periode) genomen. Als niet specifieker vermeld staat wanneer de suppletie gestart was, dan komt dat omdat het startmoment in de samengevatte studies erg uiteenliep. De commissie geeft minder detail in de samenvattende tabellen bij conclusies "too little research", "inconclusive", en "contradictory".

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
14	RVM	<p>Regel 1944 (paragraaf 3.20): In dit concluderende paragraaf wordt niet altijd gespecificeerd om wat voor multiple micronutriënten supplement het gaat. Door alleen deze term te gebruiken wordt het onduidelijk voor wat voor supplementen het verband wel geldt en voor wat voor supplementen niet. Het gaat immers om supplementen met minimaal 3 microvoedingsstoffen, maar dat kunnen vele verschillende supplementen zijn. Het zou helpen om dit toch op de een of andere manier in deze paragraaf en bij behorende tabel te voegen.</p>	<p>Informatie over de samenstelling is moeilijk en soms niet te achterhalen. In veel gevallen geven de meta-analyses aan dat de samenstelling van de supplementen verschilde tussen de studies. In veel gevallen gaat het om een supplement met een aantal B-vitamines (incl. foliumzuur), vitamine C, vitamine D, en een aantal mineralen zoals calcium en ijzer. Ook wordt vaak het UNIMMA P-supplement gebruikt. Omdat de blootstelling verschilt trekken de meta-analyses conclusies over het geheel en gaan niet in op de specifieke effecten van de samenstelling. Omdat deze informatie dus ook niet beschikbaar is voor de commissie gaat de commissie niet verder in op de precieze samenstelling en de effecten daarvan. In de conclusie paragraaf is dit nu duidelijker uitgelegd.</p>
		Vitamin D – Geen opmerkingen	
		Calcium	
15	Willemse & Smits	<p>Aanvulling op r 2428-2435: We zijn van mening dat ons onderzoek een onderdeel zou kunnen vormen van de inleiding op dit hoofdstuk. Wij brachten in dit onderzoek de calcium inname van 2477 Nederlandse vrouwen uit zowel voeding als supplementen in kaart. We hebben het volledige scala aan supplementen hierbij geanalyseerd en de precieze hoeveelheid calcium per dag berekend voor alle losse tabletten uit de categorieën multivitaminen voor zwangeren, algemene multivitaminen en losse calciumsupplementen.</p> <p>Uit onze resultaten bleek dat 42% van de zwangere vrouwen een totale calciuminname onder de Estimated Average Requirement had (<800 mg/d) en 60% haalde niet de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium van 1000 mg/d. Slechts 2% van de zwangere vrouwen gebruikte losse calcium supplementen. Kortom, de calcium inname in ons land, waar calciumrijke producten makkelijk verkrijgbaar en betaalbaar zijn, laat ruimte voor verbetering zien. We denken dat pogingen om de calcium inname te verbeteren en ongewenste uitkomsten daarmee te voorkomen erg wenselijk zijn.</p> <p>Publicatie ter onderbouwing: Willemse, J.P.M.M., Meertens, L.J.E., Scheepers, H.C.J., Achten, N.M.J., Eussen, S.J., van Dongen, M.C., & Smits, L.J.M. (2019).</p>	<p>Het achtergronddocument is bedoeld om de effecten/verbanden van calcium supplementen op zwangerschapsuitkomsten en gezondheidsuitkomsten van de moeder en het kind in beeld te brengen. De calciuminname in Nederland wordt niet beschreven in het achtergronddocument.</p> <p>De vertaling naar aanbevelingen gebeurt in het advies. Dat is de plaats waar de beschikbare gegevens over de inname (en status) in Nederland worden beschreven, waaronder de referentie die u aandraagt.</p>

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
		<p><i>Calcium intake from diet and supplement use during early pregnancy: the Expect study I.</i> Eur J Nutr. https://doi.org/10.1007/s00394-019-01896-8</p>	
16	Willems & Smits	<p>Ook zijn we van mening een waardevolle bijdrage te kunnen leveren aan r. 2764-2896. We hebben namelijk de impact van het adviseren van calciumsupplementen (1000mg/d) op de preventie van pre-eclampsie (PE) en daaraan verbonden zorgkosten berekend voor een hypothetisch cohort van 100.000 zwangere vrouwen.</p> <p>Berekeningen lieten zien dat de incidentie van PE met 25%, 8% of 13% af kan nemen wanneer calciumsupplementen (1000mg/d) worden geadviseerd aan respectievelijk alle zwangere vrouwen, vrouwen met een hoog risico op PE of vrouwen met een lage calciuminname. De te verwachten financiële voordelen komen neer op €4.621.465, €2.059.165 of €2.822.115 per 100.000 zwangere vrouwen voor de 3 eerdergenoemde scenario's respectievelijk.</p> <p>Alle zwangere vrouwen calciumsupplementen adviseren kan dus de grootste reductie in de incidentie van PE en daarnaast de grootste reductie in zorgkosten opleveren.</p> <p>Publicatie ter onderbouwing: Meertens, L.J.E., Scheepers, H.C.J., Willemse, J.P.M.M., Spaanderman, M.E.A., & Smits, L.J.M. (2018). <i>Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis.</i> Matern Child Nutr. 14. https://doi.org/10.1111/mcn.12479</p>	<p>De aangedragen studie heeft betrekking op het vertalen van effecten/verbanden van calciumsuppletie naar voedingsaanbevelingen voor de moeder. Dat onderwerp wordt niet beschreven in het achtergronddocument.</p> <p>De vertaling naar aanbevelingen gebeurt in het advies. De studie die u aandraagt, zal de commissie in overweging nemen.</p>
17	NVD	<p>Regel 3006 in de tabel waar de conclusies worden samengevat staat alleen perinatal mortality vermeld, terwijl op blz 95 regel 2445 ook wordt gesproken over stillbirth of fetal death.</p>	<p>'Stillbirth' en 'fetal death' zijn toegevoegd aan de tabel.</p>
		<p>Combination of calcium and vitamin D – Geen opmerkingen</p>	
		<p>Iron – Geen opmerkingen van de respondenten ontvangen</p>	
	Commissie zelf	<p>De commissie heeft hier zelf nog 2 uitkomstmaten toegevoegd na de OCR te weten maternale anemie en vroeggeboorte < 34 weken</p>	<p>Zie de toegevoegde paragrafen hierover in de eindversie van het achtergronddocument.</p>
		<p>Iodine – Geen opmerkingen</p>	
		<p>Magnesium</p>	

Nr.	Respondent	Commentaar	Reactie commissie
18	NVD	Regel 3761 In de samenvattende tabel bij 'inconclusive' staat alleen perinatal mortality vermeld, terwijl in de conclusie op blz 146 regel 3645 ook wordt gesproken over stillbirth and neonatal death prior to hospital discharge.	'Stillbirth' en 'neonatal death prior to hospital discharge' zijn toegevoegd aan de tabel.
		DHA/EPA	
19	NVD	Regel 4446 bij limited evidence: hier mist een stuk uit de conclusie uit blz 174 regel 4265: There is too little research to draw a conclusion on the effect of fish fatty acids supplementation during pregnancy or pregnancy and lactation on the risk of eczema in children aged two to six years.	Het ontbrekende zinsdeel is toegevoegd.
20	NVD	Regel 4446 bij too little research: mis ik bij perinatal mortality nog stillbirth or infant death. Zie uitkomst blz 153 regel 3777	Er is toegevoegd dat het hier om 'stillbirth' en 'infant death' gaat.
21	NVD	Regel 4446 bij too little research staat large for gestational age vermeld terwijl op blz 161 regel 3986 staat dat die buiten de evaluatie blijft.	'Large for gestational age' is verwijderd uit de samenvattende tabel.
22	NVD	Regel 4446 bij too little research is cognitive development in the offspring beschreven. Deze hoort echter bij inconclusive zie blz 176 regel 4314	'Cognitive development' is verplaatst naar de conclusies die 'inconclusive' zijn.
23	NVD	Regel 4446 bij too little research staat visual development in the offspring maar dat moet zijn visual functioning in the offspring. Zie ook blz 179 regel 4414	Visual development sluit het beste aan bij de terminologie van de gebruikte artikelen en is daarom aangehouden. In paragraaf 10.16 is deze term nu consequent gebruikt.

Literatuur

- 1 Derbyshire E, Obeid R. *Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days*. *Nutrients* 2020; 12(6):
- 2 Leermakers ET, Moreira EM, Kiefe-de Jong JC, Darweesh SK, Visser T, Voortman T, et al. *Effects of choline on health across the life course: a systematic review*. *Nutr Rev* 2015; 73(8): 500-22.
- 3 Freedman R, Ross RG. *Prenatal choline and the development of schizophrenia*. *Shanghai archives of psychiatry* 2015; 27(2): 90-102.
- 4 Bahnfleth C, Canfield R, Nevins J, Caudill M, Strupp B. nzz048.FS05-01-19. *Prenatal Choline Supplementation Improves Child Color-location Memory Task Performance at 7 Y of Age (FS05-01-19)*. *Current Developments in Nutrition* 2019; 3(Supplement_1):

- 5 Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, Nevins JEH, Canfield RL. *Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study*. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2018; 32(4): 2172-80.
- 6 Coles CD, Kable JA, Keen CL, Jones KL, Wertelecki W, Granovska IV, et al. *Dose and Timing of Prenatal Alcohol Exposure and Maternal Nutritional Supplements: Developmental Effects on 6-Month-Old Infants*. Matern Child Health J 2015; 19(12): 2605-14.
- 7 Kable JA, Coles CD, Keen CL, Uriu-Adams JY, Jones KL, Yevtushok L, et al. *The impact of micronutrient supplementation in alcohol-exposed pregnancies on information processing skills in Ukrainian infants*. Alcohol 2015; 49(7): 647-56.
- 8 Hua X, Zhang J, Guo Y, Shen M, Gaudet L, Janoudi G, et al. *Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis*. Hypertens Pregnancy 2016; 35(4): 447-60.