

FACTSHEET VITAMINE B12 EN ZWANGERSCHAP



Juni 2023, versie 1.0



Een factsheet is een document dat is opgesteld om leden een helder overzicht te geven van de meest recente (inter)nationale (wetenschappelijke) literatuur, voor verloskundige thema's waar geen richtlijn voor beschikbaar is. Dit ter ondersteuning van de ontwikkeling van zorgpaden en voor de onderbouwing van regionale protocollen binnen de Verloskundig SamenwerkingsVerbanden (VSV). Het is een feitelijke weergave van de literatuur; in de factsheet wordt geen standpunt ingenomen en worden geen aanbevelingen gedaan.

p/a KNOV
Postbus 2001
3500 GA Utrecht

Inhoudsopgave

SAMENVATTING	1
AANLEIDING	2
WAT IS VITAMINE B12?	2
VITAMINE B12 TIJDENS DE ZWANGERSCHAP	3
VITAMINE B12 DEFICIËNTIE	3
PREVALENTIE IN DE ALGHELE NEDERLANDSE POPULATIE	3
PREVALENTIE IN DE ZWANGERE POPULATIE	3
OORZAKEN VAN EEN VITAMINE B12 DEFICIËNTIE	4
SYMPTOMEN VAN EEN VITAMINE B12 DEFICIËNTIE	5
MOGELIJKE GEVOLGEN VAN EEN VITAMINE B12 DEFICIËNTIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP	6
MATERNAAL	6
NEONATAAL	7
SCREENING	8
BEHANDELING	10
STANDAARD SUPPLETIE VAN VITAMINE B12	10
BEHANDELING VAN EEN VITAMINE B12 DEFICIËNTIE	11
ADVIEZEN BIJ SPECIFIEKE SITUATIES	12
ZWANGERE VROUWEN MET EEN VEGETARISCH OF VEGANISTISCH VOEDINGSPATROON	12
ZWANGERE VROUWEN MET BARIATRISCHE CHIRURGIE IN DE VOORGESCHIEDENIS	12
ZWANGERE VROUWEN MET HYPEREMESIS GRAVIDARUM	13
ZWANGERE VROUWEN DIE ÉNTONOX® (LACHGAS) WILLEN GEBRUIKEN DURANTE PARTU	13
KENNISHIATEN	13
CONCLUSIE	14
BRONNEN	15
BIJLAGE 1 OVERZICHT WERKGROEP LEDEN	18
BIJLAGE 2 DE OPNAME VAN VITAMINE B12 IN HET LICHAAM EN DE ROL VAN HET VITAMINE B12 COMPLEX IN HET 'ONE-CARBON METABOLISM'	19

Samenvatting

Vitamine B12 (ook wel cobalamine) is een wateroplosbare vitamine welke met name te verkrijgen is uit dierlijke voedingsmiddelen, zoals melk, vis, vlees en eieren. Vitamine B12 is onder andere nodig voor de aanmaak van rode bloedcellen, voor het goed functioneren van het centrale en perifere zenuwstelsel en voor de aanmaak van DNA. In de zwangerschap neemt de dagelijkse behoefte aan vitamine B12 toe.

Een vitamine B12 deficiëntie wordt gedefinieerd als een totale vitamine B12 concentratie <150 pmol/L. Een vitamine B12 deficiëntie komt in de zwangerschap nauwelijks voor. Echter, de groep zwangeren met een verhoogd risico op een vitamine B12 deficiëntie neemt wel, over de jaren, steeds meer toe; het betreft bijvoorbeeld vrouwen met een veganistisch en/of deficiënt voedingspatroon. Een vitamine B12 deficiëntie is mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico op een herhaalde miskraam, foetale groeirestrictie, een neonat met een laag geboortegewicht en/of neurale buisdefecten.

Bij voldoende intake van vitamine B12, uit de dagelijkse voeding, is standaard suppletie of screening op vitamine B12 in de zwangerschap niet noodzakelijk. Zwangeren met een veganistisch voedingspatroon en zwangeren die een bariatrische operatie hebben ondergaan, worden bijvoorbeeld aangeraden om, net zoals buiten de zwangerschap, vitamine B12 supplementen te slikken. Lachgasgebruik heeft invloed op de vitamine B12 status. De risico's bij kortdurende intermitterende toediening van lachgas durante partu zijn naar verwachting klein.

Lachgasgebruik bij vrouwen met een vitamine B12 deficiëntie (totaal vitamine B12 <150 pmol/L) zonder suppletie is gecontra-indiceerd.

Aanleiding

In 2021 bracht de Gezondheidsraad nieuwe voedingsadviezen uit voor zwangeren, wat de aanleiding was om deze adviezen vanuit verloskundig oogpunt in kaart te brengen. De verkregen gegevens zijn verwerkt en besproken met een multidisciplinaire werkgroep (zie bijlage 1).

De KNOV heeft de informatie in deze factsheet met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Er kan geen garantie worden gegeven dat deze informatie volledig is of dat alle recente informatie is verwerkt.

Wat is vitamine B12?

Algemeen

Vitamine B12, een in water oplosbare vitamine, is onderdeel van het vitamine B complex en heet ook wel cobalamine (1). Vitamine B12 wordt geproduceerd door een schimmel en is met name te verkrijgen uit dierlijke voedingsmiddelen, zoals melk, vis, vlees en eieren (2). Ook in plantaardige producten kan vitamine B12 voorkomen, bijvoorbeeld in gedroogd zeewier en algen, maar een groot deel hiervan is een niet-actieve variant welke niet goed door het lichaam wordt opgenomen (1).

Vitamine B12 wordt in de maag vrijgemaakt door maagzuur en pepsine en gebonden aan het eiwit 'intrinsic factor'. Het intrinsic factor-vitamine-B12 complex wordt in de dunne darm geresorbeerd (3). In de geabsorbeerde vorm wordt vitamine B12 voor $\pm 50\%$ opgeslagen in de lever (ongeveer 2-5 mg, kan wel 3 tot 4 jaar opgeslagen blijven) en de

andere 50% wordt gebruikt in andere weefsels (4, 5). Een gedetailleerde uitleg over hoe vitamine B12 wordt opgenomen in het lichaam is terug te vinden in bijlage 2.

Vitamine B12 is onder andere nodig voor de aanmaak van rode bloedcellen (zodat zuurstof door het lichaam getransporteerd kan worden), voor het goed functioneren van het centrale en perifere zenuwstelsel (door de vorming van myeline) en voor de aanmaak van DNA (1). Vitamine B12 is, samen met foliumzuur (vitamine B11), betrokken bij de omzetting van homocysteïne in methionine (belangrijk voor de vorming van DNA) als onderdeel van het 'One-Carbon Metabolisme' (6-8). Zie voor verdere details bijlage 2 van deze factsheet.

In 2021 heeft de Gezondheidsraad nieuwe voedingsnormen voor zwangeren opgesteld (9). Gesteld is dat de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid aan vitamine B12 in de zwangerschap toeneemt in vergelijking met niet-zwangeren. In dit advies worden geen hernieuwde uitspraken gedaan over vrouwen die borstvoeding geven, het Voedingscentrum hanteert hiervoor het advies uit 2014 (1). Tabel 1 geeft de huidige adviezen van de Gezondheidsraad weer.

Tabel 1: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 vanuit de Gezondheidsraad (1, 9).

Doelgroep	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 in microgram
Niet-zwangeren (volwassenen)	2,8
Zwangeren	3,3
Vrouwen die borstvoeding geven	3,8

Ten opzichte van het advies in 2014 is de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 verhoogd van 3,2 naar 3,3 microgram (9). Het European Food and Safety Authority (EFSA) hanteert zelfs een nog hogere

aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 van 4,5 microgram in de zwangerschap (10). Ter indicatie geeft tabel 2 enkele voedingsmiddelen weer inclusief de daarbij horende gemiddelde hoeveelheid vitamine B12 (1, 11).

Tabel 2: Voorbeelden van de hoeveelheid vitamine B12 in bepaalde voedingsmiddelen (1, 11).

Portie	Hoeveelheid vitamine B12 in microgram
Zalm (gaar, 100 gram)	4,0
Rundvlees (gaar, 75 gram)	1,6
Halfvolle yoghurt (150 ml)	1,1
Ei (50 gram)	0,8
Halfvolle melk (150 ml)	0,7
Plantaardige yoghurt op sojabasis (100 ml)	0,4
Varkensvlees (gaar, 75 gram)	0,3
Vegetarische burger (onbereid, 100 gram)	0,3

Vitamine B12 tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap is de vitamine B12 behoefte verhoogd door onder andere de toename van het bloedplasmavolume, transport van vitamine B12 naar de foetus (0,1-0,2 microgram/dag) en een verhoogde nierfunctie waardoor meer vitamine B12 wordt uitgescheiden (12, 13). Maternale voorraden van vitamine B12, bij een gevarieerd voedingspatroon, worden geschat op >1000 microgram (14).

Gedurende de zwangerschap daalt het totaal vitamine B12 gemiddeld met 30% tot het derde trimester (7, 10, 13, 15, 16). Voor het vaststellen van een vitamine B12 deficiëntie in de zwangerschap worden dezelfde referentiewaarden als buiten de zwangerschap gehanteerd; de fysiologische

daling van het totaal vitamine B12 in de zwangerschap wordt niet meegenomen. Vandaar dat in de zwangerschap vaak andere biomarkers gemeten worden om een vitamine B12 deficiëntie vast te stellen.

Vitamine B12 deficiëntie

Een vitamine B12 deficiëntie wordt in het bloed vaak vastgesteld aan de hand van het totaal vitamine B12 gehalte. Een deficiëntie wordt hier gedefinieerd als een totaal vitamine B12 gehalte <150 pmol/L (3). Ter info, pmol/L staat voor picomol per liter en 1 mmol/L komt overeen met 1.000.000.000 pmol/L.

Prevalentie in de algehele Nederlandse populatie

Een vitamine B12 deficiëntie komt in westerse landen niet zo vaak voor. Een verouderd (2014) NHG Standpunt betreffende de diagnostiek van een vitamine B12 deficiëntie geeft aan dat de prevalentie in westerse landen enkele procenten is en oploopt met de leeftijd, van <3% in de leeftijdsgroep van 20-39 jaar tot ≥10% bij mensen van 70 jaar en ouder (6).

Internationaal zien we dat de prevalentie van een vitamine B12 deficiëntie hoger ligt in laag- en middeninkomen landen. De prevalentie varieert van ongeveer 40% in landen uit Latijns-Amerika, 70% in landen uit Sub-Sahara Afrika tot 80% in landen uit Zuid-Azië (met name in India, mogelijk vanwege het overwegend vegetarisch voedingspatroon) (17, 18).

Prevalentie in de zwangere populatie

De internationale literatuur toont uiteenlopende prevalentiecijfers van vitamine B12 deficiëntie onder zwangeren, afhankelijk

van het land van studie, het trimester waarin de metingen zijn uitgevoerd en de gemeten biomarkers (19). Een review uit 2016 beschreef een gemiddelde prevalentie in de zwangerschap over alle drie de trimesters van 25% (19). Genoemde prevalenties variëren van 5% bij Canadese zwangeren in de eerste vier weken van de zwangerschap, tot 72% bij (een zeer specifieke groep) Turkse zwangeren vlak voor de bevalling (20). Deze hoge prevalenties kunnen mogelijk mede verklaard worden door het hanteren van afkapwaarden die niet specifiek toegespitst zijn op de zwangerschap.

De gedateerde Nederlandse KOALA-studie (2000-2002) vond onder ruim 1200 gezonde zwangeren tussen de 34-36 weken een prevalentie van 2%, op basis van andere biomarkers dan het totaal vitamine B12 (21). Een Nederlandse studie uit 2012 onder bijna 6.000 zwangeren naar onder andere de vitaminede status rapporteerde een totale vitamine B12 concentratie met mediaan van 169 pmol/L (90% range van 98-298 pmol/L (22).

Oorzaken van een vitamine B12 deficiëntie

De meest voorkomende oorzaak van een vitamine B12 deficiëntie in de gehele (Nederlandse) populatie is malabsorptie, veroorzaakt door diverse ziektebeelden, met atrofische gastritis (maagslijmvliesontsteking) als meest voorkomende (70%) (6).

Onvoldoende intake van vitamine B12 is in ongeveer 15% de oorzaak van een vitamine B12 deficiëntie (6). In de zwangerschap is het volgen van een vegetarisch of veganistisch voedingspatroon zonder adequate suppletie de voornaamste oorzaak van een vitamine B12 deficiëntie (13).

Zwangeren met een verhoogd risico op een vitamine B12 deficiëntie zijn te categoriseren naar de drie meest voorkomende oorzaken:

1. Verminderde inname

Het aantal mensen met een vegetarisch of veganistisch voedingspatroon blijft toenemen, een recente schatting (2020) van de Nederlandse Vereniging van Veganisme komt uit op circa 150.000 mensen in Nederland (23). Het aantal personen met een veganistisch voedingspatroon is in de laatste twee jaar met 50% gestegen. Volwassenen met voldoende vitamine B12 voorraden die starten met een veganistisch voedingspatroon zonder suppletie, ontwikkelen mogelijk pas na jaren (symptomen van) een vitamine B12 deficiëntie (14).

Aangezien vitamine B12 voornamelijk afkomstig is uit dierlijke voedingsproducten, hebben zwangeren met een veganistisch of vegetarisch voedingspatroon (die onvoldoende of geen vitamine B12 supplementen gebruiken) een verhoogd risico op vitamine B12 deficiëntie in vergelijking met zwangeren met een omnivoor voedingspatroon (inname van zowel dierlijke als plantaardige voeding) (21, 24, 25). Over het algemeen weten vrouwen met een bewust vegetarisch of veganistisch voedingspatroon vaak van de suppletie adviezen af. Daarentegen zijn vrouwen met een omnivoor voedingspatroon die steeds vaker vleesconsumptie achterwege laten, zich vaak minder bewust van de mogelijke risico's en suppleren vaker niet consequent. Het risico op een vitamine B12 deficiëntie is juist in deze laatste groep vrouwen aanwezig.

De KNOV heeft in 2022 een handreiking voor adviezen bij vegetarische en veganistische voeding rondom de zwangerschap uitgebracht (24). In deze handreiking worden ook de adviezen rondom (suppletie van) vitamine B12 bij zwangeren met een vegetarisch en veganistisch voedingspatroon besproken (24).

Een verminderde inname van vitamine B12 kan ook komen door overmatig braken zoals bij onder andere hyperemesis gravidarum (HG). Een recente delphi studie definieert HG met de volgende vier elementen: 1) ernstige misselijkheid en/of overgeven, 2) symptomen ontstaan vóór de 16 weken, 3) onvermogen om normaal te eten en/of drinken en 4) ernstig beperkt zijn in de dagelijkse activiteiten (26). HG treedt op in 0,2-3,6% van alle zwangerschappen (27).

Mogelijke gevolgen van HG omvatten gewichtsverlies, ondervoeding, uitdrogen, verstoring van de elektrolytenbalans, een ziekenhuisopname en mogelijke ongunstige neurologische uitkomsten bij het kind (28, 29). Zwangeren die overmatig braken of HG hebben een verhoogd risico op ondervoeding vanwege de verminderde inname en opname van bijna alle voedingsstoffen, waaronder vitamine B12 (30).

2. Verminderde absorptie

Chronische ontsteking van het maagslijmvlies (atrofische gastritis) zorgt ervoor dat er minder maagzuur wordt aangemaakt, wat de opname van vitamine B12 in het maag-darmkanaal verhindert. Ook een chronische darmziekte als Crohn, waarbij de darm (vaak het ileum) ontstoken is, zorgt voor verminderde opname van vitamine B12 in het lichaam (2). Roken in de zwangerschap is eveneens geassocieerd met lagere vitamine B12 concentraties, tevens met lagere folaat waarden en toegenomen homocysteïne waarden (31). Een verminderde absorptie van vitamine B12 kan ook ontstaan ten gevolge van overmatig alcoholgebruik, dat opname van vitamine B12 door de darmen vermindert (2).

Tot slot verhoogt het ondergaan van een bariatrische operatie het risico op een vitamine B12 deficiëntie. Het aantal bariatrische operaties is de laatste jaren

gestegen, van 16,8/10.000 inwoners in 2013 naar 22,4/10.000 inwoners in 2017 (32). Bijna 50% van alle bariatrische ingrepen wordt uitgevoerd bij vrouwen in de vruchtbare levensfase (33). Een gewenste zwangerschap is voor 30% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd een reden om bariatrische chirurgie te ondergaan (33). Een operatie om de maag te verkleinen (Gastric Sleeve) geeft een verhoogde kans op een vitamine B12 deficiëntie door het grotendeels ontbreken van het bindingseiwit 'intrinsic factor' (34).

3. Medicatiegebruik

Het risico op een vitamine B12 deficiëntie is verhoogd door gebruik van medicatie als metformine voor diabetes of protonpompremmers als Omeprazol® bij maagzuurklachten (31, 35, 36). Deze medicijnen worden regelmatig voorgeschreven in de zwangerschap. Het risico op een deficiëntie wordt echter pas gezien na het langdurig gebruik van deze geneesmiddelen, bij protonpompremmers bijvoorbeeld pas na gebruik van meer dan twee jaar (37).

Symptomen van een vitamine B12 deficiëntie

Bij het merendeel van de mensen met een vitamine B12 deficiëntie zijn er geen duidelijke klachten (6). Ook kan het in sommige gevallen tot vijf jaar duren voordat de symptomen van een vitamine B12 deficiëntie zich uiten, aangezien eerst de levervoorraad zal worden aangesproken (13). Een vitamine B12 deficiëntie uit zich voornamelijk met symptomen van een anemie en is daarom vaak van hematologische aard (18). Een ernstige deficiëntie kan zich ook uiten met neurologische symptomen welke mogelijk onomkeerbaar zijn (38).

De beschreven bekende symptomen bij een vitamine B12 deficiëntie zijn als volgt (2, 14):

- Symptomen veroorzaakt door de anemie
 - Een moe en zwak gevoel
 - Snel kortademig worden bij inspanning
 - Duizeligheid
 - Het gevoel flauw te vallen
 - Hartkloppingen
 - Transpireren
 - Hoofdpijn
 - Oorsuizen
- Klachten veroorzaakt door de neurologische symptomen
 - Tintelingen
 - Minder gevoel in de vingers
 - Minder gevoel in de voeten, gevoel op vilt te lopen
 - Koud aanvoelend been
 - Bewegingen gaan minder gecontroleerd (bijvoorbeeld dingen laten vallen)
 - Evenwichtsstoornissen

Mogelijke gevolgen van een vitamine B12 deficiëntie tijdens de zwangerschap

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat een vitamine B12 deficiëntie tijdens de zwangerschap mogelijk ongunstige gevolgen kan hebben op de uitkomsten van de zwangerschap en de ontwikkeling van het kind (17, 39). Echter, de meeste studies zijn observationeel van opzet en omvatten maar enkele metingen. Veel observationele studies hebben diverse methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, beperkte beoordeling van biomarkers van vitamine B12 status en niet-specifieke cognitieve beoordelingsinstrumenten, die de interpretatie van de bevindingen beperken. Hierna volgt een opsomming van de gevonden literatuur.

Maternaal

Een vitamine B12 deficiëntie kan leiden tot een verstoring van de DNA-synthese en de omzetting van hemoglobine waardoor een megaloblastaire anemie kan ontstaan (6, 18). Dit is een vorm van macrocytaire anemie die wordt gekenmerkt door bloedcellen (erythrocyten) die groter zijn dan normaal en een gemiddeld volume van de bloedcellen >110 femtoliter (19). Macrocytaire anemie (als gevolg van een vitamine B12-deficiëntie), kan op zijn beurt mogelijk leiden tot **infertiliteit** (15).

Verschillende studies (met wisselende kwaliteit) over de afgelopen 50 jaar vonden een link tussen een lage vitamine B12 concentratie en een (herhaalde) **miskraam** (15). Een recente case-control studie uit 2021 onderzocht de vitamine B12 status bij nullipara vrouwen met minimaal één miskraam voor de 12 weken (N=83) in vergelijking met multipara zwangeren in hun eerste trimester zonder miskraam in de anamnese (N=70) (40). Deze studie vond een significant verhoogd risico op een vroege miskraam bij vrouwen met een vitamine B12 deficiëntie met een odds ratio (OR) van 4,83 (95% BI 1,96 tot 11,98) en een significant verlaagde vitamine B12 concentratie in de groep vrouwen met een vroege miskraam in vergelijking met de controlegroep (216 vs. 284 pmol/L; $p < 0,005$) (40). Een kleine Franse studie rapporteerde een significante associatie van vitamine B12 deficiëntie met een verhoogde kans op herhaalde vroege miskramen (≥ 2 opeenvolgende miskramen met dezelfde partner <12w zwangerschap), met een OR van 9,5 (95% BI 1,2 tot 75,0) (17, 41).

Een recente review uit 2022 van observationele studies (met wisselende kwaliteit) onderzocht de associatie tussen de maternale vitamine B12 concentratie en het risico op **Diabetes Gravidarum** (GDM) (42).

Geïnccludeerde studies kwamen voornamelijk uit Azië, waar de incidentie van zowel GDM als vitamine B12 deficiëntie hoger ligt dan in westerse landen. Het gecombineerde effect van vier prospectieve cohortstudies betrof een klein verhoogd risico op GDM bij vitamine B12 deficiëntie (gecorrigeerde OR 1,46, 95% BI 1,21 tot 1,79) (42). Een aanvullend effectmodel van twee cross-sectionele studies en vier case-controlle studies toonde geen verhoogd risico op GDM bij vitamine B12 deficiëntie (OR 0,97, 95% BI 0,76 tot 1,25) (42). Andere studies laten eveneens geen associatie zien tussen een vitamine B12 deficiëntie en een verhoogd risico op GDM, de literatuur over dit onderwerp is dus niet eenduidig (17).

De literatuur betreffende de associatie tussen een vitamine B12 deficiëntie en de kans op **pre-eclampsie** is eveneens wisselend, afhankelijk van de gebruikte biomarker ter bepaling van de vitamine B12 status (17). In geval van een vitamine B12 deficiëntie hoopt de concentratie homocysteïne zich op in het bloed, aangezien het niet omgezet kan worden naar methionine, en vormt daarmee een belangrijke voorspeller voor een lage vitamine B12 concentratie (17). De Nederlandse Generation R-studie heeft geen significante associaties gevonden tussen de vitamine B12 concentraties en de kans op pre-eclampsie, echter wel tussen verhoogde homocysteïne waarden en de kans op pre-eclampsie (22). Zwangeren met lage folaat waarden ($\leq 9,2$ nmol/L) in combinatie met hoge homocysteïne waarden ($\geq 8,3$ μ mol/L) hadden een vier keer hogere kans om pre-eclampsie te ontwikkelen in vergelijking met zwangeren met normale homocysteïne en folaat waarden (gecorrigeerde OR 4,27, 95% BI 1,21 tot 15,0) (17, 22). Zowel lage folaat waarden als verhoogde homocysteïne concentraties worden niet in alle gevallen veroorzaakt door een vitamine B12 deficiëntie. Een studie onder zwangeren met

een hoge bloeddruk uit Griekenland (bloeddruk $\geq 170/110$ mmHg) en Turkije (bloeddruk $\geq 160/110$ mmHg) liet een significant verband zien tussen een verhoogde homocysteïne concentratie en hypertensie in vergelijking met normotensieve zwangeren (17, 43, 44). Studies die een associatie tussen een vastgestelde vitamine B12 deficiëntie en pre-eclampsie onderzochten zijn schaars.

Tot slot heeft vitamine B12 ook invloed op andere micronutriënten in het maternale lichaam, bijvoorbeeld op foliumzuur. Vitamine B12 en foliumzuur zijn nauw met elkaar verbonden in het lichaam, een vitamine B12 deficiëntie heeft invloed op de omzetting van foliumzuur. De literatuur spreekt ook wel van een '**Folate Trap**' waarbij het foliumzuur vast blijft zitten in een onbruikbare vorm, omdat het, als gevolg van de vitamine B12 deficiëntie, niet ontdaan kan worden van een methylgroep (12, 20).

Neonataal

Een meta-analyse van 18 studies toonde aan dat toegenomen vitamine B12 concentraties lineair significant geassocieerd zijn met een verlaagde kans op **vroeggeboorte** (relatief risico (RR) 0,89 (95% BI 0,82 tot 0,97) per toegenomen standaarddeviatie in vitamine B12 concentratie) (45). Vitamine B12 deficiëntie, gedefinieerd als een totale vitamine B12 concentratie < 148 pmol/L, was niet geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte (RR 1,21, 95% BI 0,99 tot 1,49) (45). Een Chinese case-control studie rapporteerde een 60% lager risico op vroeggeboorte bij vrouwen met een preconceptionele vitamine B12 concentratie ≥ 258 pmol/L in vergelijking met vrouwen met een preconceptionele vitamine B12 concentratie < 258 pmol/L (OR 0,4, 95% BI 0,2 tot 0,9) (46). Voorgaande afkapwaarden worden overigens in Nederland niet op deze manier gehanteerd.

Literatuur over de associatie tussen verlaagde vitamine B12 concentraties en een **laag geboortegewicht** is tegenstrijdig (17). Een grote meta-analyse (N = 1482; 598 deficiënties en 884 controles) liet een significant verhoogde associatie (gecorrigeerd OR 1,70, 95% BI 1,16 tot 2,50) zien tussen een vitamine B12 deficiëntie en het krijgen van een kind met een laag geboortegewicht (19). Hierbij moet wel de kanttekening geplaatst worden dat dit effect voornamelijk werd bekrachtigd door een Indische studie met een verhoogde prevalentie van vitamine B12 deficiëntie (19). Een andere meta-analyse toonde enkel een significante associatie aan tussen lage vitamine B12 concentraties en een laag geboortegewicht in laag- en middeninkomen landen, maar niet in hoog inkomen landen, mogelijk te verklaren door het verschil in voedingsgewoontes (45). Ook een Nederlandse studie onder 366 zwangeren laat geen associatie zien tussen verlaagde maternale vitamine B12 concentraties en een laag geboortegewicht (47). In de eerdergenoemde Generation-R studie onder bijna 6.000 Nederlandse zwangeren werd daarentegen een verhoogde homocysteïne concentratie significant geassocieerd met het risico op een kind met een laag geboortegewicht (gecorrigeerde OR 1,68, 95% BI 1,16 tot 2,42) (22). Genoemde studie vond geen rechtstreekse associaties tussen vitamine B12 en een laag geboortegewicht (22). Een verhoogd homocysteïne werd gezien als mogelijke voorspeller voor een vitamine B12 deficiëntie, maar kan ook andere onderliggende oorzaken hebben.

Verschillende (kleine) studies concludeerden dat de maternale vitamine B12 status een onafhankelijke risicofactor was voor **neurale buisdefecten** (15, 17, 48, 49). Zo laat een Chinese case-control studie zien dat een zeer lage maternale totale vitamine B12 concentratie (gedefinieerd als <55 pmol/L) in

vergelijking met normaalwaarden een bijna vijf keer hoger risico gaf op een kind met een neuraal buisdefect (gecorrigeerde OR 4,96, 95% BI 1,94 tot 12,7) (50).

Tot slot laat ook een Nederlandse case-control studie deze associatie zien (51). De vitamine B12 concentratie van moeders met een kind met spina bifida (N=45) was 21% lager dan die van de controlegroep. Een vitamine B12 deficiëntie bij de moeder (gedefinieerd als ≤ 185 pmol/L) was significant geassocieerd met het risico op spina bifida (OR 3,5, 95% BI 1,3 tot 8,9) (51).

Een review uit 2021 onderzocht de associatie tussen een deficiëntie in maternale micronutriënten (zoals vitamine B12) en de kans op **een congenitale hartaandoening** onder bijna 2.500 zwangerschappen. De drie geïncludeerde studies hanteerden een andere definitie voor een vitamine B12 deficiëntie en verschilden in grootte (211-326 pasgeborenen). Alle drie de geïncludeerde studies vonden geen significante verschillen tussen de vitamine B12 concentraties bij de cases in vergelijking met de controls (52).

Een vitamine B12 deficiëntie bij de moeder tijdens de zwangerschap kan ook op latere leeftijd van het kind nog invloed hebben op de groei en ontwikkeling. Zo blijkt een vitamine B12 deficiëntie in de zwangerschap geassocieerd te zijn met een **verminderde cognitieve ontwikkeling bij het kind** (39).

Screening

Een vitamine B12 deficiëntie wordt gediagnosticeerd aan de hand van vitamine B12 in het bloed. Het aantonen of uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie is niet altijd makkelijk, omdat er geen perfecte bloedtest bestaat. In de literatuur worden verschillende afkapwaardes voor een deficiëntie aangehouden (14, 16).

Vanuit de Landelijke Eerstelijns Afspraak (LESA) wordt een totaal vitamine B12 concentratie <150 pmol/L gehanteerd als een vitamine B12 deficiëntie (zie tabel 3) (3).

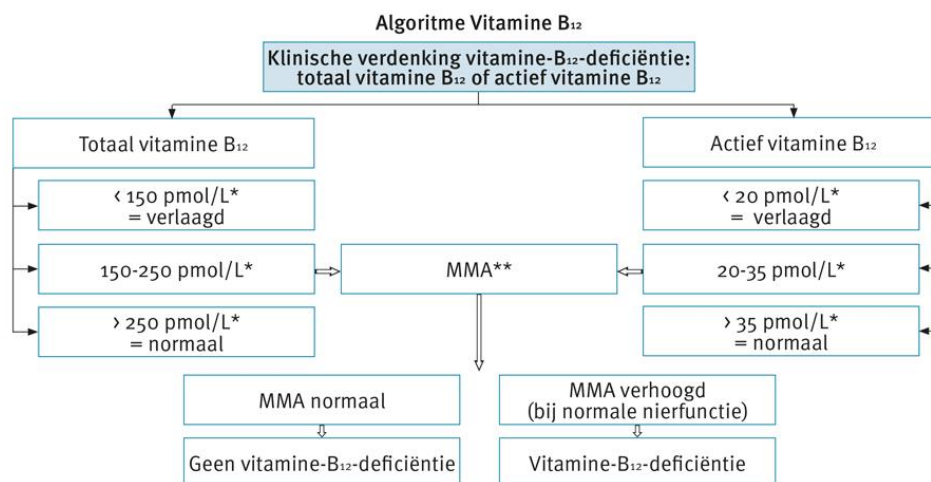
Tabel 3: Referentiewaardes voor vitamine B12 concentraties in het bloed (3).

	Totaal vitamine B12 in pmol/L (Cobalamine)	Actief vitamine B12 in pmol/L (Holotranscobalamine)
Verlaagd (deficiëntie)	<150	<20
Laag normaal	150-250	20-35
Normaal	>250	>35

In de literatuur is veel bekend over de moeilijkheid van het met zekerheid vaststellen van een vitamine B12 deficiëntie. Zo is het niet geheel uit te sluiten dat iemand met een 'laag normaal' vitamine B12 concentratie (150-250 pmol/L) toch een deficiëntie heeft (4). Het NHG geeft aan dat 3-5% van de personen met een symptomatische vitamine B12 deficiëntie een vitamine B12 spiegel >150 pmol/L heeft (3). Het meten van het actief vitamine B12 (holotranscobalamine) kan uitsluitsel geven over een mogelijke deficiëntie, aangezien het actief vitamine B12 geen standaard fysiologische daling in de zwangerschap laat zien en vrij constant blijft (10, 17).

Naast het controleren van het totaal of actief vitamine B12, zijn er ook andere parameters die gemeten kunnen worden om iemands vitamine B12 status in kaart te brengen. Een verminderde concentratie van vitamine B12 zal leiden tot ophoping van methylmalonzuur (MMZ of MMA) en homocysteïne in het bloed (6). Voor MMA wordt een waarde <0,35 µmol/L vaak aangehouden als normaal, een waarde van ≥0,35 µmol/L wordt gezien als verhoogd (53). Op dit moment is geen van deze biomarkers in alle gevallen perfect voor het volledig aantonen of uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie, hoewel MMA algemeen wordt geaccepteerd als de bepaling met de hoogste sensitiviteit en specificiteit (53). De bepaling van MMA is echter niet goed te automatiseren en daardoor relatief duur (€31,77), met een langere doorlooptijd dan totaal en actief vitamine B12 (€17,98) (53).

De kosten voor het bepalen van de bloedsuitslagen kunnen per lab verschillen. Het stroomdiagram om een vitamine B12 deficiëntie vast te stellen vanuit het NHG is weergegeven in Figuur 1 (3).



* De afkapwaarden van (actief) vitamine B₁₂ kunnen, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode afwijken.

** Overweeg ook de nierfunctie te bepalen indien niet bekend. Indien de MMA-bepaling niet beschikbaar is, is bepaling van het homocysteïne een alternatief.

Figuur 1: NHG-stroomdiagram om een vitamine B12 deficiëntie te diagnosticeren (3)

Behandeling

Standaard suppletie van vitamine B12

Voor een aantal risicogroepen geldt het advies vanuit de Gezondheidsraad om standaard vitamine B12 te suppleren, onafhankelijk van de zwangerschap. Een overzicht van de verschillende vormen van vitamine B12 suppletie is weergegeven in tabel 4. Naast de hoeveelheid vitamine B12 dat gesuppleerd wordt, is ook de mate van absorptie (in hoeverre de receptoren verzadigd raken) van belang om inzicht te krijgen in de hoeveelheid opgenomen vitamine B12 in het bloed. Een Australische studie onder ruim 1.500 vrouwen in de reproductieve levensfase met een veganistisch voedingspatroon liet zien dat door rekening te houden met de absorptiegraad, 39% van deze vrouwen (ondanks suppletie) een vitamine B12 inname had onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (54). Voor de groepen vrouwen die zwanger waren en borstvoeding gaven in dit cohort lagen deze percentages nog hoger, respectievelijk 47,7 en 47,5% had een vitamine B12 inname onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (54).

Bij onvoldoende inname worden vanuit de Nederlandse Vereniging voor Veganisme verschillende mogelijkheden van preventieve suppletie aangeraden (55):

1. Wekelijks 2.000 microgram
2. Tweemaal per week 1.000 microgram
3. Dagelijks 50 microgram

Eén van de eerste randomized controlled trials naar vitamine B12 suppletie in India liet positieve resultaten zien (56). In totaal werden 366 vrouwen geïnccludeerd in de studie, 51% van hen had een vitamine B12 deficiëntie (<150 pmol/L) bij de eerste prenatale controle. De interventiegroep ontving een vitaminepreparaat met foliumzuur en 50 microgram vitamine B12, de controlegroep ontving enkel foliumzuur. Bij vrouwen in de interventiegroep werd, vergeleken met de controlegroep, een hogere vitamine B12 concentratie gemeten tijdens de zwangerschap (184 vs. 105 pmol/L; $p < 0,001$) en in de borstvoeding (136 vs. 87 pmol/L; $p < 0,001$). Rond 6 weken postpartum was ook de vitamine B12 concentratie bij kinderen van gesuppleerde moeders significant hoger dan bij kinderen van niet-gesuppleerde moeders (199 vs. 139 pmol/L; $p = 0,01$) (56).

Tabel 4: Overzicht verschillende toedieningsvormen vitamine B12 suppletie.

Vorm	Dagdosering	Hoeveelheid vitamine B12 per dagdosering in microgram *
Tablet - cyanocobalamine (normale dosering)	1 tablet	10
Tablet - cyanocobalamine (hoge dosering)	1 tablet	1.000
Tablet - standaard multivitaminen zwangeren	1 tablet	1,25
(Smelt)tablet - methylcobalamine	1 tablet	1.00
(Smelt)tablet - adenosylcobalamine	1 tablet	5.000
Kauwtablet - cyanocobalamine	1 tablet	1.000
Druppels- cyanocobalamine	2 x 10 druppels	1.000
Neusspray - methylcobalamine & adenosylcobalamine	1 verstuiwing	500

*Hoeveelheid vitamine B12 in een product kan per merk/uitvoering verschillen

Behandeling van een vitamine B12 deficiëntie

De huisarts kan vaststellen of er sprake is van een vitamine B12 deficiëntie. Bij een verdenking op een mogelijke vitamine B12 deficiëntie kan verwezen worden naar de huisarts of een eventueel andere zorgverlener op basis van regionale samenwerkingsafspraken. Verwijzing naar een diëtist kan eveneens geïndiceerd zijn in geval van vraagstukken rondom een gezond voedingspatroon. Een deficiëntie kan nauwelijks via de voeding worden aangevuld, vandaar dat behandeling geïndiceerd is (1).

Eerste keuze

Conform het advies van het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) heeft behandeling in de vorm van orale 1.000 microgram (=1 mg) per dag vitamine B12, de eerste keuze (57). Deze tabletten zijn zonder recept te verkrijgen bij de apotheek en drogist (3, 53).

In de richtlijn Polyneuropathie van de Federatie Medisch Specialisten wordt aangeraden om na enige tijd na start van orale suppletie (bijvoorbeeld na 3 maanden) te controleren of er inderdaad stijging is van de vitamine B12 spiegel en anders alsnog te starten met injecties (58). Een klinisch chemicus, geconsulteerd voor deze factsheet, geeft aan dat het opnieuw meten van de totale vitamine B12 concentratie na start van vitamine B12 injecties geen meerwaarde heeft. In dat geval wordt er in principe een medicijnspiegel gemeten, dit zegt weinig over de huidige vitaminestatus. Daarentegen kan het MMA wel gemeten worden om het herstel van de deficiëntie te monitoren, deze moet dalen naar normaalwaardes vanwege de behandeling. Normaalwaardes van het MMA geven aan dat er voldoende functioneel vitamine B12 beschikbaar is.

Een Cochrane review uit 2015 onder 108 patiënten met een vitamine B12 deficiëntie

liet zien dat een hoge dosis van orale suppletie (1.000-2.000 microgram/dag) net zo effectief is als injecties voor het corrigeren van anemie en neurologische symptomen (59). Als de oorzaak van de deficiëntie niet te herstellen is, dan is het advies vanuit het FK om de suppletietherapie levenslang voort te zetten (57).

Alternatieven

In het geval van slikproblemen, ernstig overgeven, problemen met therapietrouwheid, onvoldoende effect of bij ernstige anemie komt parenterale toediening (infuus/injectie) van hydroxocobalamine in aanmerking (4, 57). Ongeveer 10% van de 1 mg (1.000 microgram) injectie zal worden geabsorbeerd en dit is vaak alleen geïndiceerd als snelle normalisering van de vitamine B12 spiegels gewenst is vanwege de ernst van de klachten (6, 14). Er wordt gestart met een oplaaddosis van ongeveer tien injecties met tussenpozen van minimaal drie dagen, daarna daalt de frequentie van de injecties naar eenmaal per een of twee maanden (60). In Nederland zijn er grote regionale verschillen in de voorkeur voor injecties of suppletie onder zowel zwangeren als huisartsen.

Het FK waarschuwt dat sommige injectievloeistoffen benzylalcohol kunnen bevatten (57). Gezien de geringe mate van blootstelling is er geen schadelijk effect van benzylalcohol te verwachten voor het ongeboren kind bij normaal gebruik van deze preparaten. Indien beschikbaar kan een preparaat zonder benzylalcohol worden gekozen, maar dit is vanuit teratologisch oogpunt niet noodzakelijk (57).

Adviezen bij specifieke situaties

Zwangere vrouwen met een vegetarisch of veganistisch voedingspatroon

Adviezen over vitamine B12 voor zwangeren met een vegetarisch of veganistisch voedingspatroon worden uitgebreid beschreven in de handreiking Vegetarische en Veganistische voeding rondom de zwangerschap van de KNOV (24). Het is van belang om als zorgverlener zelf een goed beeld te krijgen van de huidige voedingsstatus. Als tijdens het preconceptieconsult blijkt dat de cliënt doorgaans te weinig vitamine B12 inname heeft uit de voeding en/of onvoldoende suppleert, is dus ook preconceptioneel bloedonderzoek naar vitamine B12 status aanbevolen (24). Zo kan een eventuele deficiëntie al voor de zwangerschap worden aangevuld.

Ga in de zwangerschap na of de cliënt met een vegetarisch of veganistisch voedingspatroon voorafgaand aan de zwangerschap voldoende vitamine B12 heeft ingenomen via de voeding of supplementen (24). Voldoende vitamine B12 kan bijvoorbeeld gehaald worden uit dagelijks 400 ml melk, een ei en twee plakken kaas (zie voor meer voorbeelden tabel 2). Als de zwangere met een vegetarisch voedingspatroon onvoldoende vitamine B12 uit de voeding of supplementen haalt, is screening op een deficiëntie via de verloskundig zorgverlener of via de huisarts geïndiceerd (24). Voor advies kan ook de expertise van een diëtist geraadpleegd worden. Suppletie van vitamine B12 is bewezen effectief in het doen stijgen van de vitamine B12 concentratie in het (navelstreng)bloed. Een Israëlische studie onder 273 vrouwen met een veganistisch voedingspatroon liet zien dat er geen

statistisch significant verschil is in de vitamine B12 concentratie in het (navelstreng)bloed tussen zwangeren met een veganistisch of omnivoor voedingspatroon (61). Dezelfde studie rapporteerde een significante toename van de vitamine B12 concentratie in zowel het maternale- (286 vs. 162 pmol/L) als het navelstrengbloed (739 vs. 311 pmol/L) na vitamine B12 suppletie bij vrouwen met een veganistisch voedingspatroon (24, 61). Onderzoek toont aan dat in de melk van moeders met een vegetarisch en veganistisch voedingspatroon vaker een vitamine B12 deficiëntie optreedt wanneer er niet structureel werd gesuppleerd, met name bij moeders met een veganistisch voedingspatroon (24, 62). In de borstvoedingsperiode stijgt de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 van 3,3 microgram/dag in de zwangerschap naar 3,8 microgram/dag, de intake van vitamine B12 tijdens de borstvoedingsperiode is dus een aandachtspunt (24, 63).

Zwangere vrouwen met bariatrische chirurgie in de voorgeschiedenis

De adviesrichtlijn 'Zwangerschap na bariatrische chirurgie' adviseert zwangere vrouwen na bariatrische chirurgie om dagelijks een multivitaminen supplement te gebruiken waarvan de samenstelling aangepast is aan een bariatrische ingreep (33). Extra suppletie is alleen noodzakelijk indien er een vitamine B12 deficiëntie is geconstateerd. In dit geval beschrijft de eerder genoemde adviesrichtlijn om hydroxocobalamine per injectie (500 microgram/ml) volgens schema toe te dienen of een smelttablet (1.000 microgram/dag) voor te schrijven (33). Bij vrouwen met een bariatrische operatie in de voorgeschiedenis in combinatie met neurologische symptomen die kunnen worden toegeschreven aan vitamine B12 deficiëntie, heeft parenterale toediening (infuus/injectie) de voorkeur (14, 33).

Zwangere vrouwen met Hyperemesis Gravidarum

Bij zwangeren die overmatig braken of HG ontwikkelen in de zwangerschap, is het raadzaam om alert te zijn op de volgende bloedwaardes: vitamine B1, vitamine B12 en schildklierhormonen. In geval van een vitamine B12 deficiëntie wordt hetzelfde beleid gevolgd als bij andere zwangeren met een deficiëntie op basis van de bloedwaardes. Mogelijk zijn vrouwen die overmatig braken of HG ontwikkelen meer gebaat bij zuigtabletten, druppels of injecties als vorm van suppletie dan de tabletvorm.

Zwangere vrouwen die Entonox® (lachgas) willen gebruiken durante partu

Lachgas kan de werking van vitaminen blokkeren en kan leiden tot een vitamine B12 deficiëntie (64). Over het ontstaansmechanisme van lachgasgerelateerde myeloneuropathie (schade aan de zenuwen) is niet veel bekend (64). Over het algemeen kunnen we stellen dat het gebruik van lachgas durante partu bij zwangeren met een vitamine B12 deficiëntie (totaal vitamine B12 <150 pmol/L) zonder suppletie afgeraden wordt (65). Het is niet bekend in hoeverre intermitterende toediening van lachgas, zoals tijdens een partus, effect heeft op de vitamine B12 status (65). Eén van de weinige studies hiernaar concludeerde dat blootstelling van lachgas van minder dan vier uur geen nadelige effecten heeft op de vitamine B12 status (65, 66). In het Verenigd Koninkrijk, waar lachgas met veel regelmaat gebruikt wordt, geldt het advies om Entonox® niet langer dan 24 uur en niet vaker dan eens in de vier dagen te gebruiken om de vitamine B12 voorraden in het lichaam niet uit te putten (67, 68). Een anesthesioloog, geconsulteerd voor deze factsheet, gaf eveneens aan dat bij zwangere vrouwen waarvan de vitamine B12 status voorafgaand aan het lachgasgebruik niet bekend is,

lachgas veilig gebruikt mag worden. Wel geldt het advies dat verloskundig zorgverleners, die zelf mogelijk risico lopen op een vitamine B12 deficiëntie, alert moeten zijn op de mogelijk frequente blootstelling aan lachgas en zich dienen te committeren aan de veiligheidsvoorschriften voor het gebruik van lachgas (bijvoorbeeld correcte afzuiging).

Kennishiaten

- Het is onbekend of in de zwangerschap dezelfde afkapwaardes voor een 'te laag' en een 'verlaagd' vitamine B12 aangehouden kunnen worden als buiten de zwangerschap. Mogelijk ligt de vitamine B12 afkapwaarde om actie te ondernemen in de zwangerschap vanwege fysiologische hemodilutie lager dan daarbuiten.
- Vanwege veel tegenstrijdige onderzoeken is het onbekend in welke mate een vitamine B12 tekort een ongunstig effect heeft op zwangerschapsuitkomsten, op uitkomsten voor het kind en in hoeverre deze uitkomsten veranderen indien er in de zwangerschap gestart wordt met suppletie.
- De beschreven uitkomsten voor moeder en kind bij een vitamine B12 tekort zijn verklaarbaar vanuit de fysiologische betekenis van vitamine B12. Het is niet vanzelfsprekend om hiervoor in de literatuur bewijsmateriaal te vinden, in de vorm van interventiestudies (waarbij een deficiënte controle-groep suppletie wordt onthouden) of meta-analyses waarbij meerdere studies bij kinderen met geboorteafwijkingen en een vitamine B12 tekort geanalyseerd zijn.
- Het is onduidelijk of het screenen op een vitamine B12 deficiëntie onder alle zwangeren met een vegetarisch of

veganistisch voedingspatroon leidt tot betere gezondheidsuitkomsten.

- Het beleid bij vrouwen met HG ter voorkoming van een mogelijke vitamine B12 deficiëntie is onbekend.
- Tot slot is het onduidelijk welke mogelijke ongunstige effecten het gebruik van lachgas durante partu heeft bij zwangeren met een vitamine B12 deficiëntie.

Conclusie

Vitamine B12 deficiëntie in de zwangerschap komt in Nederland zelden voor. Echter, het aantal zwangeren in de risicogroepen voor een vitamine B12 deficiëntie zal over de jaren steeds verder toenemen. Het onderwerp zal dus vaker terugkomen binnen de verloskundigenpraktijk. Bij voldoende intake van vitamine B12 uit de dagelijkse voeding is standaard suppletie of screening op vitamine B12 niet noodzakelijk. In geval van een verhoogd risico op een vitamine B12 deficiëntie bij de zwangere is het aan te raden de vitamine B12 status gedurende de zwangerschap te laten monitoren door de huisarts en zwangeren te wijzen op de mogelijkheid van begeleiding door een diëtist voor adviezen rondom het voedingspatroon. De preconceptionele vitamine B12 concentratie is een belangrijke predictor voor de vitamine B12 status gedurende de zwangerschap en vormt daarmee een belangrijk aandachtspunt in de preconceptionele counseling. Een té hoge dosis van vitamine B12 suppletie heeft ogenschijnlijk geen risico's tot gevolg. Zwangeren met een veganistisch voedingspatroon en zwangeren die een bariatrische operatie hebben ondergaan, wordt aangeraden om, net als buiten de zwangerschap, vitamine B12 te suppleren. Het gebruik van lachgas heeft invloed op de vitamine B12 status. De risico's bij kortdurende intermitterende toediening van lachgas durante partu zijn naar verwachting klein. Lachgasgebruik bij vrouwen met een vitamine B12 deficiëntie (totaal vitamine B12 <150 pmol/l) zonder suppletie is gecontra-indiceerd. Verloskundige zorgverleners die zelf mogelijk risico lopen op een vitamine B12 deficiëntie dienen eveneens alert te zijn op de blootstelling aan lachgas.

Bronnen

1. Voedingscentrum. Vitamine B12 (cobalamine) [Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamine-b12.aspx>]
2. Thuisarts.nl. Ik heb misschien te weinig vitamines B12 2018 [Available from: <https://www.thuisarts.nl/vitamine-b12/ik-heb-misschien-te-weinig-vitamine-b12>]
3. LESA. Laboratoriumdiagnostiek Vitamine B12-deficiëntie 2021 [Available from: https://www.b12kliniek.com/images/Laboratoriumdiagnostiek_Vitamine_B12-deficintie_LESA_NHG_2018.pdf]
4. KNOV. Wetenschappelijke reactie op Vitamine B12. 2021.
5. EBM. The Mechanism of Absorption of Vitamin B12 (cobalamin) in the GI Tract. Evidence-Based Medicine 2021 [Available from: <https://www.ebmconsult.com/articles/vitamin-b12-absorption-mechanismintestine-intrinsic-factor>]
6. Wiersma T, Woutersen-Koch, H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie. In: (NHG) NHG, editor. 2014.
7. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:619176.
8. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(9).
9. Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor zwangere vrouwen den Haag 2021 [2021/27:[Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/06/22/voedingsnormen-voor-vitamines-en-mineralen-voor-zwangeren#:~:text=Voor%20het%20merendeel%20van%20de,%2C%20koper%2C%20magnesium%20en%20zink>]
10. The European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal*. 2015;13.
11. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) 2021 [Available from: <https://nevo-online.rivm.nl/>]
12. Jans G, Devlieger, R., Matthys, C. Onmisbaar voor jong en oud: vitamines B12. *Nutrinews*. 2014;1:3-12.
13. North Metropolitan Health Service 2021 (Australia). Vitamin B12 deficiency: Management during pregnancy - Clinical Guideline 2021 [Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obs-Gyn-Guidelines/Vitamin-B12-Deficiency-Management.pdf?thn=0>]
14. Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *Eur J Haematol*. 2021;106(4):450-5.
15. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S101-11; discussion S12-5.
16. Tan A, Sinclair G, Mattman A, Vallance HD, Lamers Y. Maternal vitamin B(12) status in early pregnancy and its association with birth outcomes in Canadian mother-newborn Dyads. *Br J Nutr*. 2021;126(12):1823-31.
17. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr*. 2015;6(5):552-63.
18. Finkelstein JL, Qi YP, Fothergill A, Crider KS. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).
19. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, Bhopal R, Yajnik CS, Saravanan P. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(5):1232-51.
20. Dror DK, Allen LH. Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:55-74.
21. Denissen KFM, Heil SG, Eussen S, Heeskens JJP, Thijs C, Mommers M, et al. Intakes of Vitamin B-12 from Dairy Food, Meat, and Fish and Shellfish Are Independently and Positively Associated with Vitamin B-12 Biomarker Status in Pregnant Dutch Women. *J Nutr*. 2019;149(1):131-8.
22. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *Bjog*. 2012;119(6):739-51.
23. Nederlandse Vereniging voor Veganisme (NVV). Bekende Veganisten [Available from: <https://www.veganisme.org/veganisme/bekende-veganisten/>]
24. KNOV. Handreiking Vegetarische en veganistische voeding rondom de zwangerschap. 2022.

25. Koebnick C, Hoffmann I, Dagnelie PC, Heins UA, Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID, et al. Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B-12 status in pregnant women. *J Nutr.* 2004;134(12):3319-26.
26. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:15-22.
27. Koot MH, editor *Hyperemesis gravidarum: Definition, treatment, prognosis and offspring outcome 2019.*
28. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research. *Nutr Metab Insights.* 2015;8(Suppl 1):33-9.
29. Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, Finken MJJ, Koot MH, Grooten IJ, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):414-29.e17.
30. Maslin K, Shaw V, Brown A, Dean C, Shawe J. What is known about the nutritional intake of women with Hyperemesis Gravidarum?: A scoping review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;257:76-83.
31. Tuenter A, Bautista Nino PK, Vitezova A, Pantavos A, Bramer WM, Franco OH, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review. *Matern Child Nutr.* 2019;15(1):e12675.
32. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Meer specialistische behandelingen voor obesitas 2017 [Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2019/28/meer-specialistische-behandelingen-voor-obesitas#:~:text=In%202017%20kwamen%20ongeveer%2022,aantallen%20zijn%20sinds%202013%20toegenomen>].
33. Nederlandse Obesitas Kliniek. Adviesrichtlijn Zwangerschap na bariatrische chirurgie 2019 [Available from: <https://www.obesitaskliniek.nl/wp-content/uploads/2018/03/Advies-richtlijn-Zwangerschap-na-bariatrische-chirurgie.pdf>].
34. Centrum Obesitas Noord-Nederland. Complicaties en bijwerkingen na een bariatrische ingreep, informatie voor de huisarts [Available from: [https://www.mcl.nl/afdelingen/centrum-obesitas-noord-nederland/professionals/\\$9932/\\$9933](https://www.mcl.nl/afdelingen/centrum-obesitas-noord-nederland/professionals/$9932/$9933)].
35. de Wit NJ, Numans, E.N. Nieuwe bijwerkingen van protonpompremmers: tijd voor bezinning? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2016;160.
36. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial. *Bmj.* 2010;340:c2181.
37. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *Jama.* 2013;310(22):2435-42.
38. Hematologie Groningen (UMCG). Megaloblastaire anemie (vitamine B12 en foliumzuur tekorten) [Available from: <https://hematologiegroningen.nl/artikelen/megaloblastaire-anemie-vitamine-b12-en-foliumzuur-tekorten/>].
39. Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Adv Nutr.* 2016;7(5):879-88.
40. Bala R, Verma R, Verma P, Singh V, Yadav N, Rajender S, et al. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res.* 2021;91:57-66.
41. Reznikoff-Etiévant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low Vitamin B(12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(2):156-9.
42. He J, Jiang D, Cui X, Ji C. Vitamin B12 status and folic acid/vitamin B12 related to the risk of gestational diabetes mellitus in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):587.
43. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(2):121-4.
44. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(1):45-50.
45. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, Yajnik CS, Krishnaveni GV, Poston L, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol.* 2017;185(3):212-23.
46. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1385-91.
47. Hogeveen M, Blom HJ, van der Heijden EH, Semmekrot BA, Sporcken JM, Ueland PM, et al. Maternal homocysteine and related B vitamins as risk factors for low birthweight. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):572.e1-6.
48. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med.* 1993;86(11):703-8.

49. Suarez L, Hendricks K, Felkner M, Gunter E. Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Ann Epidemiol.* 2003;13(2):81-8.
50. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F, Pei L, Lin L, et al. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2009;12(5):680-6.
51. Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, Gooskens RH, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):11-7.
52. Mires S, Caputo M, Overton T, Skerritt C. Maternal micronutrient deficiency and congenital heart disease risk: A systematic review of observational studies. *Birth Defects Res.* 2022;114(17):1079-91.
53. Saltro. Actief vitamine B12 [Available from: <https://saltro.nl/onderzoeken/actief-vitamine-b12>].
54. Benham AJ, Gallegos D, Hanna KL, Hannan-Jones MT. Vitamin B12 Supplementation Adequacy in Australian Vegan Study Participants. *Nutrients.* 2022;14(22).
55. Nederlandse Vereniging voor Veganisme (NVV). Voedingsstoffen Vitamine B12 [Available from: <https://www.veganisme.org/informatie/voedingsstoffen/vitamine-b12/>].
56. Duggan C, Srinivasan K, Thomas T, Samuel T, Rajendran R, Muthayya S, et al. Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. *J Nutr.* 2014;144(5):758-64.
57. Farmacotherapeutisch Kompas (FK). Hydroxocobalamine (vitamine B12) [Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydroxocobalamine_vitamine_b12].
58. Federatie Medische Specialisten (FMS). Richtlijn Polyneuropathie 2019. [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina_-_polyneuropathie.html].
59. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):Cd004655.
60. Apotheek.nl. Hydroxocobalamine [Available from: <https://www.apotheek.nl/medicijnen/hydroxocobalamine>].
61. Avnon T, Anbar R, Lavie I, Ben-Mayor Bashi T, Paz Dubinsky E, Shaham S, et al. Does vegan diet influence umbilical cord vitamin B12, folate, and ferritin levels? *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(6):1417-22.
62. Karcz K, Królak-Olejnik B. Vegan or vegetarian diet and breast milk composition - a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(7):1081-98.
63. Bijwerkingencentrum Lareb. Vitamines tijdens de borstvoedingsperiode 2021 [Available from: <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina?id=356&naam=Vitamines+tijdens+de+borstvoedingsperiode>].
64. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM). RIVM. Risicobeoordeling lachgas 2019 [Available from: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019/2/risicobeoordelingsrapport%20lachgas%2020191209%20beveiligd.pdf>].
65. van der Kooy J, Kolder, Z.M., Witters, K.D., Fitzpatrick, E., Ernst-Smelt, H., Kalt, S., de Graaf, J.P. Handboek. Toedienen lachgas-inhalatieanalgeticum in een eerstelijns geboortecentrum of binnen een verloskamercomplex. In: Erasmus MC GS, editor. 2016.
66. Landon MJ, Creagh-Barry P, McArthur S, Charlett A. Influence of vitamin B12 status on the inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 1992;69(1):81-6.
67. Nash S. Vitamin B12 deficiency. *British Journal of Midwifery.* 2016;24(11):763-4.
68. National Childbirth Trust (NCT). Labour pain relief: Gas and air (Entonox) 2021 [Available from: <https://www.nct.org.uk/labour-birth/your-pain-relief-options/labour-pain-relief-gas-and-air-entonox>].
69. Randaccio L, Geremia S, Demitri N, Wuerges J. Vitamin B12: Unique Metalorganic Compounds and the Most Complex Vitamins. *Molecules.* 2010;15(5):3228-59.
70. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007;232(10):1266-74.

Bijlage 1 Overzicht werkgroepleden

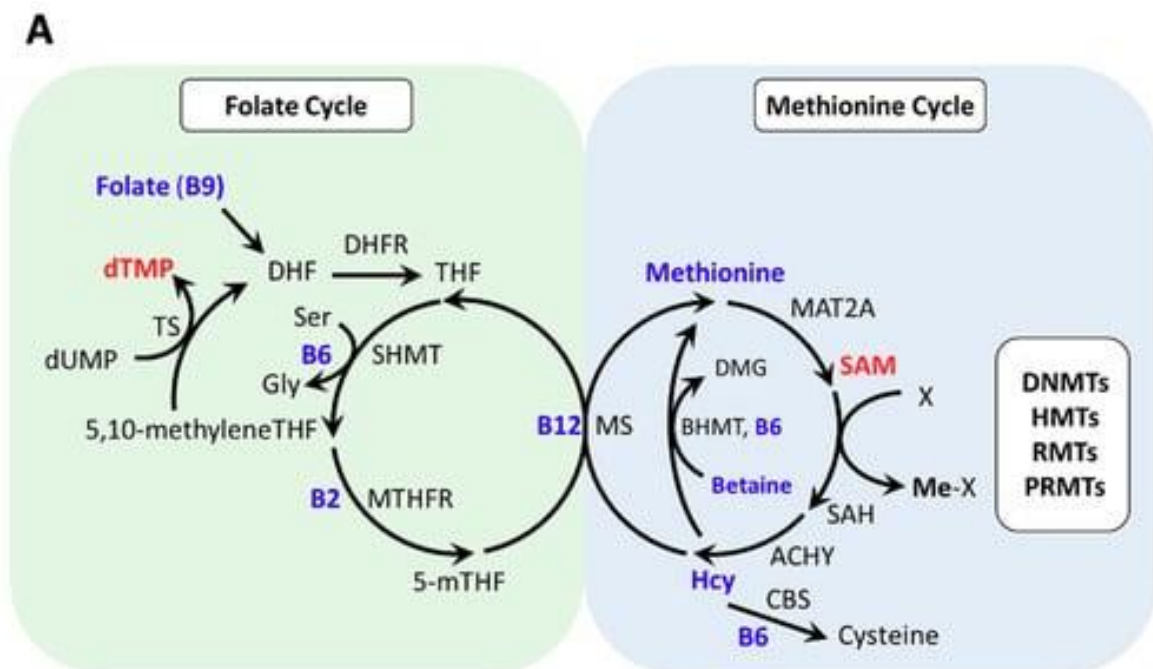
Functie	Naam	Organisatie
Projectleider	Else Vooijs	KNOV
Wetenschappelijk adviseur	Veronique Maas	KNOV
Wetenschappelijk adviseur	Eveline Mestdagh	KNOV
1 ^e lijns verloskundige	Hannah De Klerk	Verloskundigenpraktijk Lavita
1 ^e lijns verloskundige	Rachèl Stoker	Waarnemend verloskundige in Rotterdam e.o.
1 ^e lijns verloskundige	Eva Nol	Waarnemend verloskundige in Haarlem e.o.
2 ^e lijns verloskundige	Jiske van Zijl	Wilhemina Kinderziekenhuis Utrecht
2 ^e lijns verloskundige	Fleur Dieleman	Bravis Ziekenhuis
Diëtiste	Anita Badart	Voedingspraktijk Rond & Gezond
Cliëntenvertegenwoordiging	Norah Gauw	Stichting ZEKG

Bijlage 2 De opname van vitamine B12 in het lichaam en de rol van het vitamine B12 complex in het 'One-Carbon Metabolism'

Bij een normaal functionerend gastro-intestinaal stelsel, wordt vitamine B12, door middel van een proteolytische splitsing, ontdaan van zijn 'vervoerseiwit' en meteen gekoppeld aan een ander 'vervoerseiwit' (R-binder) (4, 69). De R-gebonden vitamine B12 partikels worden hierna in het duodenum gebonden aan het eiwit intrinsic-factor. Dit intrinsic-factor-vitamine B12 complex wordt geabsorbeerd door de enterocyten (darmcellen). Deze absorptiegraad neemt af bij verhoging van inname van vitamine B12 door verzadiging van deze receptoren in de darm (12, 70).

Vitamine B12 is in het plasma gebonden aan twee eiwitten: haptocorrine en transcobalamine. Alleen het aan transcobalamine gebonden vitamine B12 kan door alle lichaamscellen worden opgenomen en wordt daarom ook wel het 'actief vitamine B12' genoemd (3).

Vitamine B12 is daarnaast ook een belangrijk element in het 'One-Carbon Metabolisme', zie voor dit proces figuur 2 (8). Foliuimzuur komt het lichaam binnen via voeding of supplementen en wordt daarna via verschillende stappen omgezet naar Tetrahydrofolaat (THF). Hierna volgt het proces om aan de hand van het enzym methionine synthase (MS), homocysteïne (Hcy) om te zetten in methionine. Om het MS-enzym goed te laten werken is voldoende vitamine B12 in het lichaam nodig. Een tekort aan vitamine B12 kan dus zorgen voor een overschot aan homocysteïne, een tekort aan methionine en/of een overschot aan foliumzuur in de onbruikbare vorm, omdat het niet ontdaan kan worden van een methylgroep ('Folate trap').



Figuur 1: Overzicht van het 'One Carbon Metabolisme'(8)