Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/361351

File ID	361351
Filename	Samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Prevention of intrauterine growth retardation by multiple micronutrient supplements during pregnancy in Burkina Faso
Author	D.A.G. Roberfroid
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2012
Pages	131
ISBN	978 90 361 0295 7

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/415674

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting

Hoofdstuk 1: Algemene inhoud en objectieven
Intra-uteriene Groeiachterstand (IUG) heeft niet alleen op korte termijn vitale gevolgen voor het kind, maar ook op lange termijn een impact op de gezondheid van het individu. Bovendien hebben vrouwen die geboren worden met een laag geboortegewicht (LGW: geboortegewicht <2500g) een grotere kans om zelf kinderen met een laag geboortegewicht op de wereld te zetten, waardoor ze de trans-generationele cyclus van ondervoeding en armoede in stand houden. Het verbeteren van de groei van de foetus kan dan zowel op korte als op lange termijn voordelen opleveren voor het nageslacht. IUG komt zeer veel voor in Afrika en Azië, en een tekort aan meerdere micronutriënten gedurende de zwangerschap is een belangrijke risicofactor. Dit is de reden waarom we de impact van een prenataal voedingssupplement, dat 1 ADH van 15 micronutriënten (UNIMMAP) bevat, op zwangerschapsuitkomsten hebben getest, en dit in vergelijking met de standaard aanbevelingen van ijzer+foliumzuur supplementen (IFA) van de WGO. Met dit doel voor ogen werd een gerandomiseerde, gecontroleerde en dubbel-geblindeerde studie (geregistreerd op Clinicaltrials.gov als NCT00642408) opgestart in het werkterrein van twee gezondheidscentra in Houndé district, Burkina Faso. De deelnemende vrouwen (n=1426) werden zo vroeg mogelijk in de zwangerschap gerekruteerd en kregen gerandomiseerd ofwel UNIMMAP of IFA tot aan de geboorte van hun kind. De inname van de supplementen werd door middel van thuisbezoeken rechtstreeks geobserveerd. Na de geboorte werden de gezondheid en groei van de kinderen opgevolgd tot ze een jaar oud waren.

Samenstelling van het UNIMMAP en het IFA supplement

Nutrient	Vorm	IFA	UNIMMAP
Vitamine A, *µg*	Retinol	-	800
Vitamine B-1, *mg*	Thiamine HCL	-	1.4
Vitamine B-2, *mg*	Riboflavine	-	1.4
Vitamine B-3, *mg*	Nicotinamide	-	18
Vitamine B-6, *mg*	Pyrodoxine	-	1.9
Vitamine B-9, *µg*	Foliumzuur	400	400
Vitamine B-12, *µg*	Cyanocobalamine	-	2.6
Vitamine C, *mg*	Ascorbinezuur	-	70
Vitamine D, *µg*	Cholecalciferol	-	5
Vitamine E, *mg*	Tocopherol	-	10
Zink, *mg*	Zinksulfaat	-	15
Ijzer, *mg*	Ferro-fumaraat	60	30
Koper, *mg*	Kopersulfaat	-	2
Selenium, *µg*	Natriumseleniet	-	65
Jodium, *µg*	Kaliumjodide	-	150

IFA: IJzer en foliumzuur; UNIMMAP: UNICEF/WHO/UNU Meervoudig micronutriënten supplement voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven

Hoofdstuk 2: Voedingsgedrag, voeding- en nutriënteninname van zwangere vrouwen in een rurale gemeente in Burkina Faso
Door middel van een interactieve 24-h recall (n=218) en diepte interviews (n=37) werden de voedingsgewoonten van de studiepopulatie tijdens de zwangerschap geëvalueerd. Om deze resultaten te toetsen aan een controlegroep, gingen we ook het voedingspatroon van niet zwangere vrouwen na (n=176). Over het algemeen stelden we vast dat het voedingspatroon,

voornamelijk op basis van granen, van zwangere vrouwen een tekort vertoonde van verschillende micronutriënten zoals zink, ijzer, thiamine, riboflavine, niacine, vitamine B6, foliumzuur, vitamine A en vitamine C. Het merendeel van de ondervraagde vrouwen rapporteerde op zijn voedingspatroon te letten tijdens de zwangerschap. Buiten twee terugkerende restricties, i.e. 'zoete' voedingswaren zoals honing en suiker, vnl onder Mossi, en 'koude of 'afgekoelde' maaltijden, werd er echter geen consistent patroon gevonden voor voedselsoorten die vermeden werden. De eerder vermelde restricties zijn zinvol binnen het culturele kader van de ondervraagde vrouwen. Verrassend genoeg was de term 'vitamine', die verwees naar de ijzer- en foliumzuurtabletten, algemeen verspreid in deze ongeletterde gemeenschap. Wat betreft de traditionele en de moderne aanbevelingen voor voeding toonden zwangere vrouwen een zekere zakelijkheid en praktische zin om hun voedingsinname aan te passen aan hun individuele noden. Daaruit volgt logischerwijze dat er geen kwantitatieve verschillen meetbaar waren tussen zwangere en niet zwangere vrouwen betreffende hun voedingsinname, voedselkeuze en nutriënteninname. Daarenboven hadden vrouwen in hun derde trimester van de zwangerschap geen noemenswaardige andere voeding – en nutriënteninname dan vrouwen in hun eerste of tweede trimester. De gemiddelde nutriënteninname was echter wel onvoldoende in vergelijking met de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid, zeker voor zwangere vrouwen. In het kort, zwangere vrouwen in een rurale gemeente in Burkina Faso hebben geen bijzondere dieetrestricties gedurende hun zwangerschap. De bijkomende voedingsbehoeftes die gepaard gaan met een zwangerschap werden dus niet in rekening gebracht in hun voedingsgewoontes.

Hoofdstuk 3: Effecten van de supplementatie van meerdere micronutriënten tijdens de zwangerschap op de groei van de foetus

De uitkomst van de zwangerschap was gekend bij 96.3% van de 1426 deelnemers in de studie. In het algemeen hadden 15.1% van de pasgeboren enkelingen een laag geboortegewicht (geboortegewicht <2 500 g) en waren 39.7% klein voor de duur van de zwangerschap (geboortegewicht onder het 10de percentiel van een referentie groep met dezelfde duur van de zwangerschap). Na correctie voor de duur van de zwangerschap bij geboorte waren het gewicht [52 g; (95% CI: 4, 100); p=0.035], lengte [3.6 mm; (95% CI: 0.8, 6.3); p=0.012), arm omtrek [1.2 mm; (95% CI: 0.2, 2.3); p=0.020], en romp omtrek [2.8 mm; (95% CI: 0.1, 5.6); p=0.041] bij geboorte significant hoger in de UNIMMAP groep. Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de Rohrer index of de hoofdomtrek. UNIMMAP had een verschillend effect naargelang de percentielen van geboorte gewicht en lengte-distributie. Het risico op een groot kind voor de duur van de zwangerschap was groter in kinderen in de UNIMMAP groep [OR: 1.58; (95% CI: 1.04, 2.38); p=0.03], hoewel het risico op laag geboorte gewicht niet gewijzigd werd. Het effect van UNIMMAP op de grootte bij de geboorte verschilde volgens body mass index van vrouwen bij het aanvang van de studie. Het effect van UNIMMAP was specifiek hoger in pasgeboren kinderen van moeders met de grootste BM, belangrijker bij multiparen en bij vrouwen die al eerder kinderen had vergeleken met vrouwen waarvan dit het eerste kind was of ook in vrouwen die sulfadoxine-pyrimethamine namen in plaats van chloroquine ter preventie van malaria. Het aantal voorgaande zwangerschappen was ook geassocieerd met een kleinere lengte, arm omtrek en hemoglobine concentraties in de moeders. Het is mogelijk dat de eigen voedingsbehoefte van de moeder in competitie trad met die van de foetus, waardoor geen verbetering door UNIMMAP bij de pasgeboren kinderen gevonden werd. Onverwacht, het risico op sterfte bij de geboorte verhoogde in de UNIMMAP groep, hoewel dit verschil net niet statistisch significant was [OR: 1.78; (95% CI: 0.95, 3.32); p=0.07]. Dit leek in het bijzonder op te treden bij vrouwen waarvan dit de eerste geboorte was [OR: 3.44; (95% CI: 1.1, 10.7); p voor

interactie=0.11]. We konden het verband tussen de verhoogde sterfte en de cephalopelvische wanverhouding voor grotebaby's niet evalueren aangezien doodgeboortes niet gemeten werden. Deze verklaring is echter onwaarschijnlijk aangezien de helft (20 van de 40) van de overlijdens tijdens de zwangerschap vroeggeboortes waren in deze studie. Het feit dat UNIMMAP de overlevingskans van de kwetsbare foetus tijdens de geboorte verbeterde was ook onwaarschijnlijk, aangezien het risico op een miskraam niet verminderde in de UNIMMAP groep. De kwestie van de mogelijke negatieve effecten door het gebruik van UNIMMAP worden toegelicht in Hoofdstuk 8.

Hoofdstuk 4: Effecten van de supplementatie met micronutriënten tijdens de zwangerschap op navelstreng hormonen

We gingen na of het effect van UNIMMAP op de groei van de foetus bepaald werd door hormonale veranderingen in het bloed van de navelstreng. Hiervoor werden de concentratie van insuline-like groei factor (IGF-I), leptine, insuline, vrij thyroxine (fT4), en cortisol in het serum van de navelstreng gemeten in een kleiner steekproef van 294 levendgeboren enkelingen. Zoals verwacht waren IGF-I en leptine twee onafhankelijke factoren die het geboortegewicht bepaalden. Kinderen met een groei achterstand hadden een 41.2% lagere IGF-I ($p < 0.0001$) en 27.3% hogere leptine ($p = 0.04$) dan kinderen met een normale groei. We vonden echter geen algemeen effect van de UNIMMAP supplementatie op de hormonen in de navelstreng in vergelijking met de IFA groep. UNIMMAP verhoogde de IGF-I [+30%; (95% CI: 8%, 52%); $p = 0.009$) en leptine concentratie significant in mannelijke pasgeboren kinderen. In deze kinderen werd 51.1% ($p = 0.08$) van het effect van de UNIMMAP supplementatie op het geboorte gewicht bepaald door IGF-I. Deze bijdrage was verwaarloosbaar in vrouwelijke pas geboren kinderen. We vonden dat eerstgeboren kinderen een specifieke hormoonspiegel hadden met een lagere IGF-I, insuline, en fT4, en een hoger cortisol, in vergelijking met de stalen uit vrouwen die meerdere kinderen hadden. UNIMMAP supplementatie verhoogde de cortisol concentratie in het navelstrengbloed met 36% ($p = 0.009$) in deze proefpersonen (p voor interactie = 0.02). Tot besluit lijkt het erop dat het effect van UNIMMAP op de groei van de foetus mede bepaald werd door een duidelijke hormonale verandering in het navelstrengbloed. Dit kan toe te schrijven zijn aan de kleine steekproefgrootte, de invloed van het UNIMMAP op hormonale veranderingen in hormonen die niet gemeten werden zoals lactogeen uit de placenta of door het IFA wat ook voor verandering in de concentraties van hormonen in het navelstrengbloed kan zorgen.

Hoofdstuk 5: Bepaling van een dosis-respons relatie tussen prenatale ijzer inname en het hemoglobinegehalte van de moeder

Prenatale micronutriënten zouden de foetale groei kunnen beïnvloeden via een verandering van het hemoglobinegehalte in de moeder. Het kan zijn dat de dynamiek van de fysiologische reactie varieerde, omdat UNIMMAP de helft van de hoeveelheid ijzer in IFA bevat. Het effect op het hemoglobinegehalte van de moeder zou bijvoorbeeld sneller bereikt kunnen zijn met IFA dan met UNIMMAP, omdat IFA een hogere dosis ijzer bevat. Het optimale effect op het hemoglobinegehalte van de moeder in beide supplementatie groepen zou ook kunnen bereikt zijn met een beperkt aantal tabletten. Dit hoofdstuk presenteert daarom een dosis-respons analyse van de hemoglobine concentraties in de moeder in zowel de UNIMMAP als de IFA groep.

Bij inclusie in de studie waren 43.2% (548/1268) van de deelnemers van wie hemoglobine getest werd anemisch. De prevalentie van anemie was 26.9% (102/379) bij deelnemers die ingesloten werden tijdens het eerste trimester, en 45.5% (267/587) en 59.3% (179/302) in het tweede en derde trimester. De hemoglobine concentratie daalde gemiddeld met 0.019 g/dL (95% CI: 0.012, 0.025 g/dL; $p<0.0001$) per week over de zwangerschap in de IFA en

UNIMMAP groepen. Er werd een stijging in hemoglobine concentratie per micronutriënten tablet [β (±SE) = 0.006± 0.001 g/dL; p<0001] vastgesteld in vrouwen die anemisch waren bij inclusie, terwijl een daling werd vastgesteld in andere moeders (-0.003±0.001 g/dL; P = 0.002, p voor interactie<0.0001), de bevindingen waren gelijkaardig in zowel de IFA en UNIMMAP groepen. De hemoglobine concentratie van anemische moeders bij baseline bereikte de hemoglobine concentratie van hun niet-anemische tegenhangers (11.1±0.64 g/dL) bij ≅180 tabletten, onafhankelijk van het ontvangen type micronutriënten. Nochtans kon micronutriënten inname niet op een significante manier anemie verhinderen (51.0% in het derde trimester). Zelfs in niet-anemische vrouwen bij baseline, werden 42.1% (214/508) anemisch ondanks het ontvangen van micronutriënten supplementen. Supplementen waren een risico factor voor hemoconcentratie [odds ratio per tertiel van tablet inname= 2.10; (95% CI: 1.12, 3.94), p<0.001] onafhankelijk van het type supplement of initiële hemoglobine concentratie.
Men kan besluiten dat UNIMMAP aanleiding gaf tot dezelfde hemoglobine dosis-respons met de helft van de hoeveelheid ijzer in de IFA behandeling. Het effect van UNIMMAP op de foetale groei is dus waarschijnlijk niet gemedieerd door veranderingen in het hemoglobinegehalte van de moeder. Het voordeel van ijzer supplementen in niet-anemische vrouwen is onduidelijk. Ondanks micronutriënten supplementatie bleef anemie veel voorkomen tijdens de zwangerschap, gedeeltelijk door fysiologische hemoverdunning.

Hoofdstuk 6: Prenatale micronutriënten supplementen bevorderen cumulatief de fetale groei

In Hoofdstuk 3 zagen we dat UNIMMAP de foetale groei matig bevorderde in vergelijking met IFA, wat ook gerapporteerd werd in gelijkaardige studies. Dit zou mogelijks komen door onvoldoende hoeveelheden van UNIMMAP of omdat IFA in werkelijkheid een actieve controle is. Daarom bestudeerden we in beide groepen de associatie tussen cumulatieve micronutriënten inname (CMI) en foetale groei.
De kans om een SGA baby te krijgen werd verminderd met 21% (95%CI: 5, 35; p=0.013) voor elk bijkomend tertiel van CMI. De associatie tussen CMI en geboortegewicht werd gemodificeerd door zwangerschapsleeftijd bij de start van de supplementatie (p-interactie=0.001). Elke CMI eenheid was geassocieerd met een 1.6g (95%CI: 0.3, 3.1; p=0.019) hoger geboortegewicht bij de naar het gemiddelde gecentreerde zwangerschapsleeftijd bij inschrijving in de studie, terwijl de gradiënt 2.4g (95%CI: 0.7, 4.2; p=0.006) was later in de zwangerschap. Ondanks deze grotere stijging in geboortegewicht per tablet, was het toetreden tot de studie op een latere zwangerschapsleeftijd significant geassocieerd met een lager geboortegewicht [-9g per week (95%CI: -19, 1), p=0.07]. De BMI van de moeder bij inschrijving in de studie was ook een positieve modificerende factor (p-interactie=0.02), zonder een associatie tussen CMI en geboortegewicht voor een lage BMI van de moeder. Er was geen bewijs van een effect modificatie door groep toewijzing, i.e. we stelden dezelfde verandering in geboortegewicht vast per eenheid CMI bij zowel IFA als UNIMMAP. Dit is een belangrijke bevinding omdat IFA vooral beschouwd werd als een placebo bij foetale groei. Daarom is het effect van UNIMMAP op foetale groei in vergelijking met IFA bijkomend tot de stijging in geboortegewicht door IFA zelf. Het is ook belangrijk te realiseren dat de gemiddelde stijging in geboortegewicht van 22.4g die gerapporteerd wordt in meta-analyses overeenkomt met een gemiddelde inname van micronutriënten tabletten en dat deze inname niet optimaal was in elke studie.
Zoals onze resultaten suggereren, zou het verhogen van het aantal micronutriënten tabletten tijdens de zwangerschap kunnen resulteren in een groter effect op foetale groei. Dit kan bereikt worden door de supplementatie heel vroeg tijdens de zwangerschap te starten of zelfs voor conceptie. Het verhogen van de algemene micronutriënten inname moet echter gewogen

worden tegenover de mogelijke schade in sommige contexten. Elk bijkomend micronutriënten tablet, van zowel UNIMMAP of IFA, verhoogde de hoofdomtrek met 0.07mm. Deze observatie houdt mogelijks belangrijke implicaties in voor de gezondheid aangaande complicaties bij de bevalling van moeders die hoge hoeveelheden IFA of UNIMMAP krijgen, vooral in situaties met suboptimale verloskundige verzorging. Verdere prenatale supplementatie studies zouden zorgvuldige veiligheidsmonitoring moeten voorzien. Micronutriënten supplementen zouden gekoppeld moeten worden aan een verhoogde energie inname in de context van hoge prevalenties van een lage BMI van moeders.

Hoofdstuk 7: Impact van prenatale multi-micronutriënt supplementatie op groei en overlevingskansen van zuigelingen en kinderen

In dit hoofdstuk onderzochten we of de mogelijke effecten van UNIMMAP zich uitstrekken buiten de neonatale periode. Maandelijks werden antropometrie en gezondheidsparameters beoordeeld van de geboorte tot een leeftijd van 12 maanden. Kinderen werden nogmaals gemeten op een gemiddelde leeftijd van 30 maanden. Voor de analyse werd gebruik gemaakt van *Mixed-effects* modellen die rekening hielden met de herhaalde metingen. Gebaseerd op 15 261 kind-maanden opvolging, leidde de UNIMMAP interventie tot een vermindering van de *rate* van groeiachterstand (*stunting*) met 27% [HR=0.73; (95%CI: 0.60, 0.87); p=0.002]. In de UNIMMAP groep was de gemiddelde lengte-voor-leeftijd index 0.13 Z-score (95%CI: 0.02, 0.24; p=0.02) hoger over de gehele opvolgingsperiode. Niettemin werd dit effect rond de leeftijd van 30 maanden niet meer waargenomen. Op het einde van het eerste levensjaar werd een significant UNIMMAP effect op de evolutie van de gewicht-voor-lengte index (P-interactie=0.004) en van de hoofdomtrek (P-interactie=0.03) waargenomen. Rond de leeftijd van 30 maanden hadden kinderen van de UNIMMAP groep gemiddeld een hogere gewicht-voor-lengte index met 0.20 Z-scores (95%CI: 0.06, 0.34; p=0.004). Dit verschil kwam overeen met een gewichtstoename van 178 g (95%CI: 52, 305; p=0.006). De prevalentie van *wasting* in de IFA groep was 9.7% (45/462) tegenover 6.7% (30/419) in de UNIMMAP groep. De studie vond geen verschillen in morbiditeit en mortaliteit tussen de studiegroepen, met uitzondering van een daling met 14% van het aantal gerapporteerde koortsepisodes (95%CI: 1%, 28%; p=0.04).

We stelden 2 mechanistische werkingshypotheses voor waardoor prenatale UNIMMAP de groei van zuigelingen en kinderen zou kunnen beïnvloeden: een verbeterde lineaire foetale groei die zich doorzet tijdens de zuigelingen- en kindfase. Ondanks onze prenatale interventie werd een suboptimale nutritionele status in de kinderen van de UNIMMAP groep opgemeten met aanzienlijke *wasting* en *stunting rates* van 35.1 en 29.2 per 1000 kind-maanden respectievelijk.

Hoofdstuk 8: Discussie en aanbevelingen

We hebben in de vorige hoofdstukken aangetoond dat UNIMMAP de foetale groei en de groei in zuigelingen significant verhoogde in vergelijking met IFA. We vonden echter geen bewijs dat dit effect gemedieerd werd door verschillen in hormoonconcentraties in navelstrengbloed of door verschillen in hemoglobine concentraties bij de moeder. We rapporteerden ook dat IFA op zichzelf ook een effect had op foetale groei en het effect van beide supplementen proportioneel was tot het aantal ingenomen tabletten.

De cruciale vraag blijft of de supplementatie met UNIMMAP tijdens de zwangerschap op grotere schaal dient toegepast te worden (*scaling up).* In dit hoofdstuk wordt een kosten-batenanalyse van prenatale UNIMMAP uitgevoerd gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke resultaten. We beoordeelden de kwaliteit van de beschikbare resultaten volgens de GRADE richtlijnen.

Het relatief beperkte UNIMMAP effect op foetale groei kan op twee manieren verklaard worden.
Ten eerste is er consistent wetenschappelijk bewijs dat de 'controle' interventie met IFA een actieve invloed uitoefent op foetale groei en de UNIMMAP formulering bevatte slechts de helft van de ijzerdosis in IFA. Dit zou het eerder beperkte geobserveerde effect van UNIMMAP kunnen verklaren. Ten tweede kan de aanwezigheid van beïnvloedende factoren zoals een lage BMI van de moeders en een suboptimaal gebruik van de prenatale supplementen bijgedragen hebben tot een bescheiden UNIMMAP effect.
Er is weinig ,en soms zelfs tegenstrijdig, wetenschappelijk bewijs over een mogelijk invloed van prenatale UNIMMAP op postnatale groei en ontwikkeling. Sommige studies rapporteerden een tendens met verhoogde perinatale mortaliteit ten gevolge van UNIMMAP supplementatie. Deze observatie werd verklaard door een verhoogde cefalopelvische wanverhouding en asfyxie bij de geboorte van pasgeborenen met hoger geboortegewicht. Deze hypothese heeft echter een aantal beperkingen. We stellen een alternatieve hypothese voor, namelijk, dat de schijnbaar hogere mortaliteit in de UNIMMAP groep vastgesteld door sommige studies een verband houdt met de lagere ijzerdosis in de UNIMMAP formulering. Het effect op mortaliteit zou dan verklaard kunnen worden door wetenschappelijk bewijs dat IFA, net zoals UNIMMAP, de overlevingskansen van zuigelingen kan verhogen door een mogelijke verlenging van de zwangerschapsduur.
We besluiten dat er hoog kwalitatief wetenschappelijk bewijs voor handen is dat prenataal IFA de foetale groei en/of de zwangerschapsduur kan verbeteren, en dit zelfs in zwangere vrouwen die niet lijden aan een ijzertekort. Deze observatie lijkt niet gemedieerd door een verandering in de hemoglobine concentratie van de moeder. Er is bewijs van matige kwaliteit dat prenataal IFA de perinatale en neonatale mortaliteit kan verminderen. Er is echte onvoldoende bewijs om te besluiten dat prenataal IFA enig effect (positief of negatief) kan uitoefenen op langere termijn. Er is eveneens onvoldoende bewijs om een aanbeveling te doen over een optimale dagelijkse dosis IFA.
Tenslotte, gebaseerd op deze inzichten, stellen we de (sterke) aanbeveling voor om zwangere vrouwen te supplementeren met IFA, onafhankelijk van hun hemoglobine concentratie. Er is echter nood aan bijkomend onderzoek dat de doeltreffendheid van verschillende dosissen ijzer nagaat op foetale gezondheid, zwangerschapsduur en mortaliteit. Zulke studies zouden best een aantal mechanistische componenten/parameters insluiten om intermediaire fysiologische mechanismen te kunnen verklaren.
Er is kwalitatief hoogstaand bewijs dat UNIMMAP de foetale groei kan verbeteren en het risico op LBW en SGA kan verlagen ten opzichte van IFA supplementatie. Er is echter matig bewijs dat zich dit niet vertaalt in een verlaagde neonatale mortaliteit. Er is te weinig wetenschappelijk bewijs om te kunnen besluiten dat UNIMMAP de perinatale mortaliteit zou verhogen. Verder is er is op dit moment te weinig bewijs om te besluiten dat UNIMMAP versus IFA enig positief effect zou hebben tijdens de postnatale periode. In onze interventiestudie bijvoorbeeld, bleef de groei van de zuigelingen redelijk suboptimaal, ondanks de UNIMMAP supplementatie die resulteerde in een verhoogd geboortegewicht. Er is momenteel ook te weinig data die ons zou toelaten om verschillen in de moleculaire mechanismen te begrijpen tussen zwangere vrouwen die UNIMMAP kregen in plaats van IFA. Om deze redenen, formuleren we de (zwakke) aanbeveling dat vrouwen eerder met UNIMMAP dan met IFA gesupplementeerd dienen te worden in een context waar voldoende gezondheidszorg aanwezig is om de bevalling te omkaderen[20]. Zulke programma's moeten grondig geëvalueerd worden, voornamelijk met betrekking tot perinatale mortaliteit en kindermorbiditeit. Verder onderzoek zou zich moeten richten op het evalueren van de lange

[20] Uitgaande van de veronderstelling dat verdere gezondheidszorg ter ondersteuning van een gezonde zwangerschap aanwezig is.

termijneffecten van prenataal UNIMMAP, het vergelijken van de baten van prenatale versus postnatale UNIMMAP supplementatie, het vergelijken van verschillende samenstellingen van micronutriëntencocktails en de moleculaire *pathways* in moeders en pasgeborenen die beïnvloed worden door micronutriëntsupplementatie.

Er is hoog kwalitatief bewijs dat de BMI van de moeder de doeltreffendheid van UNIMMAP op foetale groei beïnvloedt, met een afwezigheid van enig effect bij moeders met lage BMI. Er is momenteel onvoldoende geweten over het functionele belang van deze bevinding en er is te weinig bewijs beschikbaar om een bepaalde BMI grenswaarde voorop te stellen waaronder UNIMMAP supplementatie nutteloos of zelfs schadelijk zou kunnen zijn.
Om deze reden formuleren we de (sterke) aanbeveling dat IFA of UNIMMAP zou aangeboden worden aan alle zwangere vrouwen, onafhankelijk van hun BMI. Aan de andere kant, zouden zwangere vrouwen met een lage BMI en/of met een lage prenatale gewichtstoename aangemoedigd moeten worden hun energie-inname te verhogen. Meer onderzoek is evenwel nodig om de effect modificatie door de BMI van de moeder op het UNIMMAP effect te verklaren.