

Uitgangsvraag 1:

Tot welke gezondheidsproblemen of ongunstige zwangerschapsuitkomsten leidt anemie bij gezonde zwangeren (met andere woorden; wat is de klinische relevantie van anemie in de zwangerschap)?

Search: "Anemia"[majr] AND ("Pregnancy outcome"[majr] OR "pregnancy complications"[majr]) AND ("adverse effects"[sh] OR "risk factors"[mh] OR risk[mh]) AND ("2000"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])

Opbrengst: De search bracht 214 titels op, waarvan er 37 zijn geselecteerd op basis van relevantie in de titel (SJ & KZ), vervolgens zijn hier 21 artikelen uit geselecteerd op basis van abstract (SJ & KZ). Op basis van kwaliteit bleven 5 artikelen over (SJ & MB)

Geëxcludeerd zijn de volgende artikelen: Beard 2005; Corwin 2003; Harthoorn-Lasthuizen 2001; Carles 2003; Goel 2003; Lao 2000; Levy 2005; Nojilana 2007; Paiva 2007; Patra 2005; Perez 2005; Sweet 2001; Tam 2005; Verstraelen 2005; Xiong 2000

Geïncludeerd zijn de volgende 5 artikelen: Chang 2003; Scanlon 2000; Hämäläinen 2003; Tomashek 2006; Peters 2006

Auteur	Titel	Onderzoeksvraag	Studiedesign	Populatie	Definitie anemie Rekening gehouden met fysiologische hemodilutie?	Uitkomsten	Level van evidence	Opmerkingen
Chang (2003) USA	Hemoglobin concentrations influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents	Wat is de prevalentie van anemie in een cohort van zwangere adolescenten van Afro-Amerikaanse afkomst? Wat is de invloed van maternale factoren op anemie? Is er een associatie tussen het Hb en negatieve zwangerschapsuitkomsten?	Retrospectief cohort	918 zwangere Afro-Amerikaanse adolescenten van < 17 jaar (1990 tot 2000)	1 ^e + 3 ^e trimester: <110 g/L (6,8 mmol/l) Ht 0.33 2 ^e trimester: < 105 g/L (6,5 mmol/l) Ht 0.32 Hoog Hb : 120 g/L (7,4 mmol/l) Groep kreeg 90 mg elementair ijzer p/d als standaard suppletie	10% anemie in 1 ^e trimester 20% anemie in 2 ^e trimester 57% anemie in 3 ^e trimester Geen van de zwangeren met een te laag Hb (<105 g/L = 6,5 mmol/l) in het 1 ^e trimester kreeg een prematuur kind of een kind met een te laag geboortegewicht. Een laag Hb in het 2 ^e trimester was niet significant gerelateerd aan prematuriteit of een laag geboortegewicht. Een laag Hb (<105 g/L = 6.5 mmol/l) in het 3 ^e trimester had een mild maar niet significant beschermend effect op laag geboortegewicht: RR 0.70 (0.40-1.15) en prematuriteit: RR 0.73 (0.46-1.14). Een Hb van < 95 g/L (5,9 mmol/l) in het derde trimester bleek niet geassocieerd met laag geboortegewicht, maar wel statistisch significant geassocieerd met prematuriteit: RR 2.06 (1.01-4.19). Hoog Hb in 2 ^e trimester geeft een verhoogde kans op laag geboortegewicht en prematuriteit.	B	Hb bij 1 ^e controle en bij 28 weken (kon niet bij alle zwangeren worden uitgevoerd in verband met late eerste controle) Veel late 1 ^e controles (51%). Data zijn gegroepeerd naar gelang het trimester waarin de informatie over het Hb was verzameld. Minimaal verschil tussen laag Hb en hoog Hb. Het gaat in feite over milde anemie. Definitie hoog Hb is niet termijafhankelijk. Niet gekeken naar therapietrouw. Niet gekeken naar voedingsstatus. <u>Confounders:</u> Maternale leeftijd; pariteit; BMI vóór zwangerschap; roken; pre-eclampsie; termijn; adequate prenatale zorg
Scanlon (2000) USA	High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age.	Is er een relatie tussen maternaal Hb en prematuriteit en maternaal Hb en groeivertraging (SGA).	Retrospectief cohort	249.769 zwangeren (1-36 wk Am) die meededen met specifiek voedingsprogramma en die tussen 26 en 42 weken een levend kind baarden.	Z-score voor Hb per termijn gecalculeerd. Z score van -1.0 tot 1.0 is gebruikt als referentiewaarde. Z-score van < -3.0: erg laag Hb (middelmatige tot	Laag Hb in 1 ^e trimester geeft een verhoogd risico op vroeggeboorte: Erg laag Hb (Hb < 6,2 mmol/l): OR 1.68 (1.29-2.21) Laag Hb (Hb < 6,5 mmol/l): OR 1.29 (1.11-1.50) Laag-normaal (Hb < 7,0 mmol/l): OR 1.29 (1.19-1.40)	B	Hb status gebaseerd op Hb of Ht tijdens de eerste prenatale controle. Hb aangepast aan hoogte en roken. Bijbehorende website: grootste gedeelte heeft lage SES. Geen informatie over voedingsstatus van deze groep. Aterme datum volgens laatste menstruatie

					ernstige anemie) Z-score van -3.0 tot -2.0: laag Hb (milde anemie) Z-score van -2.0 tot -1.0: laag- normaal Hb	Laag Hb in 2 ^e trimester geeft een verhoogd risico op vroeggeboorte: Erg laag Hb (Hb < 5,5 mmol/l): OR 1.65 (1.28-2.12) Laag Hb (Hb < 6,1 mmol/l): OR 1.38 (1.21-1.57) Laag-normaal (Hb < 6,6 mmol/l): OR 1.10 (1.02-1.19) Laag Hb in 3 ^e trimester geeft beschermend effect op vroeggeboorte en op SGA-kind: Beschermend effect vroeggeboorte is alleen bij laag Hb (Hb < 6,3 mmol/l) significant: OR 0.79 (0.66-0.95). Beschermend effect SGA is significant bij laag Hb (Hb <6,3 mmol/l): OR 0.82 (0.72-0.93) en bij laag-normaal Hb: OR 0.88 (0.81-0.96) Hoog Hb in met name 2 ^e trimester heeft beschermend effect op vroeggeboorte Hoog Hb, met name in 1 ^e en 2 ^e trimester geeft een verhoogd risico op SGA-kind.		Inclusie vanaf <i>eerste</i> week zwangerschap; hoe is dit bewerkstelligd? Uitval op basis van missing data >30% Anemie niet nader gedefinieerd. Niet alleen gekeken naar statistische significantie, maar naar een relatief verschil van >25% <u>Confounders:</u> Leeftijd; opleidingsniveau; burgerlijke staat; roken; gewichtstoename in de zwangerschap; BMI voor de zwangerschap; etniciteit; hoogte. Gestratificeerd voor etniciteit? Diabetes Mellitus en hypertensie niet meegenomen als confounders
Hämäläinen (2003) Finland	Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birthweight.	Wat is het effect van maternale anemie op vroeggeboorte, laag geboortegewicht LBW (<2500 gram) en groeibeperking SGA(<10p), afhankelijk van de termijn waarop anemie is gediagnosticeerd.	Retrospectief cohort	22.799 zwangeren uit 3 ^e lijn (is voornamelijk algemene populatie) exclusief meerlingen en kinderen met foetale afwijkingen. 597 met anemie en 22.202 controles	<100 g/L (6.2 mmol/l) Grens voor behandeling: <110 g/L (6.8 mmol/l) en op klinische indicatie. Geen rekening gehouden met fysiologische hemodilutie. Geen standaardsuppletie maar wel laagdrempelige behandeling	Prevalentie anemie in gehele populatie: <u>2,6%</u> Anemie in 1e trimester voor LBW OR 3,14 (1.35-7.28) Alle andere uitkomsten waren niet significant.	B	Geen info etniciteit, weinig info over factoren die van invloed zijn op sociaaleconomische status Nauwelijks late 1 ^e controles (komt door obstetrisch systeem in Finland) 31% van de vrouwen waarbij anemie werd gediagnosticeerd gebruikte al ijzersuppletie vóór de diagnose. Definitie SGA: geboortegewicht gecorrigeerd voor sexe & leeftijd < 10e percentiel <u>Confounders:</u> Achtergronddata, obstetrische risicofactoren en gezondheidsgedrag. Groepen verschillen in risicofactoren, zwangerschapsverloop en bevallingskenmerken; deze zijn meegenomen als zijnde confounders Zwangeren met anemie in 3 ^e trimester hadden meer risicofactoren
Tomashek (2006) USA	Risk of stillbirth in relation to maternal haemoglobin concentration during pregnancy	Wat is de relatie tussen hoog of laag Hb tijdens de 1e controle en foetale sterfte > 28 wkn Am	Case controle onderzoek	4199 vrouwen die bevallen zijn van een levend kind en 1375 vrouwen die bevallen zijn van een dood kind bij > 28 weken Am	<12 weken Am; anemie < 11.0 g/dl (6,8 mmol/l) 13-27 wk Am: anemie < 10,5 g/dl (6,5 mmol/l) Hoog Hb : 14.6 g/dL (9,1 mmol/l) HB concentraties	Matige tot ernstige anemie (tussen 5,3 en 5,9 mmol/l) bij blanke vrouwen: adjusted Hazard Ratio 4,4 (1,02-19.01) Indien Hb bij Am 13-27 weken: adjusted Hazard Ratio 9,40 (1,5-58,9) Geen associatie tussen matige anemie en doodgeboorte bij zwarte	B	Bestaande dataset gebruikt. Hb of Ht gebruikt, waarbij Ht werd omgezet naar Hb Hb meting tijdens de eerste controle en alleen vrouwen geïnccludeerd die een eerste controle hadden bij <28 weken Am. Hier zitten dus ook late 1 ^e controles in, dit is mogelijk een confounder Etiologie van de doodgeboortes niet meegenomen

					gecorrigeerd voor roken Geen info over standaardsuppletie	vrouwen. Geen associatie tussen milde anemie en doodgeboorte Geen associatie tussen hoog Hb en doodgeboorte bij blanke vrouwen		<u>Confounders:</u> Maternale leeftijd; pariteit; opleiding; burgerlijke staat; alcohol en drugsgebruik; BMI; (pre)eclampsie; Ferro-suppletie. Verschillen tussen groepen niet statistisch getoetst? Meer vroeggeboortes in 'Stillbirth'-groep Recallbias bij vrouwen met doodgeboortes. Hoge non-respons bij moeders met doodgeboortes. Geen informatie over suppletie of behandeling tijdens de rest van zwangerschap Geen informatie over verloop van anemie gedurende de rest van de zwangerschap
Peters (2006) USA	Maternal hemoglobine concentration during pregnancy and risk of infant leukaemia: a children's oncology Group study	Is maternale anemie gedurende de zwangerschap een risicofactor voor leukemie bij kinderen	Case controle studie	178 gevallen van kinderen met leukemie van 1996-2002 binnen de Children's Oncology Group en 180 controles. Exclusie van moeders met anemie in 1 ^e trimester. Controles d.m.v. Random Digit Dialing	Hb < 11 g/dl (6,8 mmol/l) of < 10 g/dl (6,2 mmol/l) Er is rekening gehouden met hemodilutie. Geen info over standaardsuppletie	Geen evidence dat anemie in 2e en 3e trimester geassocieerd is met een verhoogde kans op kinderleukemie	B	<u>Confounders:</u> Maternale leeftijd; ras; opleidingsniveau; inkomen; roken; pariteit; geboortegewicht en geslacht. Tussen de 2 groepen significante verschillen betreft etniciteit en leeftijd. Definitie <i>kinderleukemie</i> : leukemie opgetreden in 1 ^e levensjaar In beide groepen gelijk gebruik van prenatale vitamines, ijzer en foliumzuursuppletie. Niet duidelijk of dit standaard of op indicatie was

Methodologische opmerkingen: Het betreft allemaal retrospectieve studies. Veel verschillende afkappunten voor anemie, variërend van 6,2-6,8 mmol/l. Ook worden er verschillende classificaties gebruikt betreffende de ernst van anemie. De studie van Chang is een goed uitgevoerde cohortstudie maar gaat over een zeer specifieke groep zwangeren, nl tieners van Afro-Amerikaanse afkomst uit een grootstedelijk gebied. Chang gebruikt dezelfde meetmomenten als in Nederland in de eerste lijn gebruikelijk zijn. De cohortstudie van Scanlon had een grote populatie. Echter het grootste bezwaar van deze studie is dat er niet gecorrigeerd is voor het effect van Diabetes Mellitus en hypertensie in de zwangerschap. Er is slechts 1 meting per zwangere verricht, nl bij de start van de zorg (ongeacht zwangerschapsduur). Echter dit is een groep met een lage SES. Het is dus goed mogelijk dat een aantal vrouwen laat in zorg kwam. Het mogelijke effect hiervan op de uitkomst is niet bekeken. Ook dit was weer een zeer specifieke groep zwangeren. De twee studies komen wat betreft het risico van anemie in het 3^e trimester op vroeggeboorte met een vergelijkbare uitkomst. Hamalainen vond een niet significant beschermend effect van anemie op groeivertraging in de zwangerschap en een niet significant verhoogd risico op vroeggeboorte. Dit komt waarschijnlijk door de kleine aantallen gezien het feit dat het risico op laag geboortegewicht wel statistisch significant verhoogd is. In de onderzoeksgroep van Tomashek is niet gecorrigeerd voor late eerste controles. Er wordt niets gezegd over de mogelijke invloed van hemoglobinopathie en informatie hierover is niet meegenomen NB: Grote betrouwbaarheidsintervallen bij de significante resultaten. Peters; geen verdere opmerkingen

Conclusie uit de literatuur: Een causale relatie tussen anemie en minder goede zwangerschapsuitkomsten kan niet worden aangetoond met behulp van de gevonden literatuur. Alhoewel de uitkomsten niet eenduidig zijn, kan er wel worden geconcludeerd dat er een relatie bestaat tussen anemie en prematuriteit. Het is niet bewezen dat indien de anemie behandeld wordt en het Hb verbeterd, dan ook de uitkomsten verbeteren. Mogelijk is een laag Hb een indicator van een algehele minder goede gezondheidsstatus die resulteert in een verhoogd risico. Een groot deel van de onderzochte populaties had namelijk ook een lage SES.

De conclusies uit de oude standaard:

- Klachten zoals vermoeidheid, kortademigheid en tachycardie in de zwangerschap, tijdens de kraamperiode en 6 weken postpartum blijken niet gerelateerd aan het hemoglobinegehalte
- De grenswaarde van een hemoglobinegehalte waaronder circulatoire problemen te verwachten zijn, is uitgesproken laag (2.5-3.1 mmol/l) en lijkt in ons land niet relevant voor het beleid in de verloskundige praktijk.
- Een laag Hb, gebaseerd op hemodilutie, werkt theoretisch gezien beschermend ten aanzien van de nadelige consequenties van bloedverlies: hoe groter de plasmatoename is, des te minder bloedcellen gaan er bij een gelijk volume verloren. Een kraamvrouw die in de zwangerschap een gezond toegenomen bloedvolume had, kan vanuit het vermogen van zuurstoftransport bekeken, een bloedverlies van 1000 ml opvangen.
- Een relatie tussen het Hb in het 1^e trimester en minder goede zwangerschapsuitkomsten bleek, na correctie voor confounders, niet of nauwelijks door het lage Hb te worden veroorzaakt maar is terug te voeren op zwangerschaps- of persoonskenmerken (zoals andere obstetrische problemen, of sociaaleconomische status van de zwangere). Zo gezien kan een laag Hb in het eerste trimester een indicator zijn van risicofactoren voor minder goede zwangerschapsuitkomsten.

In het tweede en derde trimester werd geen relatie gevonden tussen een laag Hb en slechtere zwangerschapsuitkomsten. Integendeel: er werd een negatieve correlatie tussen Hb en foetale groei gevonden: hoe lager het Hb, hoe zwaarder het kind. Dit geldt niet meer voor Hb-waarden < 5,6 mmol/l. Uit de studie van Heringa¹ komt naar voren dat 10% van de SGA kinderen geboren werd uit een zwangerschap met een Hb < 5,6 of > 8,1 mmol/l.

Overige overwegingen: Het beleid in de oude anemie standaard is het verwijzen van een zwangere met een Hb < 5.6 mmol/l voor een consult in de tweede lijn. Nadere diagnostiek met betrekking tot het lage Hb kan bij de huisarts in de eerste lijn plaats vinden. De reden van een consult (overleg situatie, de zogenaamde B-indicatie) in de tweede lijn was het feit dat een Hb <5.6 mmol/l samen kan gaan met een grotere kans op pathologie en slechtere zwangerschapsuitkomsten. Het consult in de tweede lijn moet dus meer te bieden hebben dan alleen uitgebreide Hb diagnostiek. Gezien de conclusies uit de literatuur is er mogelijk alleen een relatie tussen anemie en prematuriteit. Een tweedelijns consult heeft zonder klinische aanwijzingen geen meerwaarde in het preventief opsporen van prematuriteit.

Conclusie: Uit de literatuur blijkt geen duidelijk verband tussen anemie en ongunstige zwangerschapsuitkomsten. Wel is het zo dat een laag Hb in het 1^e trimester een indicator is voor een ongezonde levensstijl en een algemene minder goede gezondheidstatus wat resulteert in een verhoogd risico. Dit is een reden om preconceptioneel aandacht te geven aan een gezonde levensstijl en het Hb bij risicogroepen te controleren.

Geëxcludeerde studies (op basis van artikel)

Studie	Reden exclusie
Beard 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Zwarte Zuid-Afrikaanse populatie met lage SES; niet vergelijkbaar met Nederlandse populatie • Kleine N
Corwin 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Selecte populatie, selectiebias? • Te kleine aantallen • Onvoldoende rekening gehouden met confounders in analyse
Harthoorn-Lasthuizen 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Beantwoordt niet de vraag • Te weinig essentiële informatie
Carles 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit Frans-Guyana • Hele kleine N • Onderzoeksmethode niet extrapoleerbaar naar eerstelijns
Goel 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Beantwoordt niet de vraag • Populatie uit India
Lao 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit China • Ongeschikte uitkomstmaat
Levy 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Methodologisch slecht • Selectiebias • Confounders niet volledig
Nojilana 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit Zuid-Afrika • Beantwoordt niet de vraag • Geen vergelijkend onderzoek
Paiva 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit Brazilië • Kleine N
Patra 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit India • Geen vergelijkend onderzoek • Geen confounders meegenomen
Perez 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Zelfde studie als Beard • Zwarte Zuid-Afrikaanse populatie met lage SES; niet vergelijkbaar met Nederlandse populatie
Sweet 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritine enige parameter voor Hb in de zwangerschap • Geen Hb bekend, daardoor niet vergelijkbaar • Niet duidelijk of gebruikte methode valide is.
Tam 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Populatie uit Hong Kong; 88% chinees en rest Filipijns • Lage SES
Verstraelen 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine aantallen • Geen klinisch significante verschillen, dus geen toegevoegde waarde
Xiong 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Review • Exclusie op basis van methodiek

1. Heringa M. Computer-ondersteunde screening in de prenatale zorg [dissertatie]. Groningen: RU Groningen, 1998.