

Uitgangsvraag 3

Hebben zwangeren die drager zijn van hemoglobinopathie een grotere kans op het krijgen van anemie dan zwangeren die geen drager zijn van Hemoglobinopathie?

Search 1: "Hemoglobinopathies"[Majr] AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "pregnancy complications"[mh]) AND ("adverse effects"[sh] OR risk[mh] OR "risk factors"[mh]) AND anemia[mh] AND (incidence[mh] OR prevalence[mh] OR etiology[sh]) AND (("2000"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))

Search 2: "beta-Thalassemia"[mh] AND minor[tw] AND "Pregnancy"[Mh] AND (("2000"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))

Search 3: "beta-Thalassemia"[Majr] AND "anemia,hemolytic, congenital"[mh] AND "Pregnancy"[Mh] AND (("2000"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))

Opbrengst: Search 1 leverde 62 titels op; search 2 leverde 35 titels op; search 3 leverde 163 titels op. Op basis van relevantie in de titel bleven 13 titels over. Vervolgens is op basis van abstract 1 artikel geselecteerd. Het proefschrift werd gevonden door middel van de sneeuwbalmethode en een artikel werd apart ingebracht.

Geëxcludeerd: Hamdi 2002 (onderzoek uit Oman); Jans 2010 (twee onderzoeken uit ontwikkelingslanden geïnccludeerd in systematic review)

Geïnccludeerd is het volgende artikel (proefschrift) Landman 1988:

Auteur	Titel	Onderzoeks vraag	Studie design	Populatie en N	Definitie anemie	Uitkomsten	Level van evidence	Opmerkingen
Landman (1988) Nederland	Haemoglobino-pathies and pregnancy (proefschrift)	Is er een relatie tussen hemoglobinopathie en de uitkomst van de zwangerschap?	Prospectieve cohortstudie	1662 tweedelijns en derdelijns zwangeren van niet Noord-Europese afkomst	Hb < 110 g/l (6,8 mmol/l) en serum ferritine < 15 µg/l of Hb < 110 g/l (6,8 mmol/l) en laag serumijzergehalte dat reageert op ijzertherapie of Hb < 110 g/l (6,8 mmol/l) en laag MCV dat reageert op ijzertherapie Er is geen rekening gehouden met fysiologische hemodilutie. Er was geen sprake van standaardsuppletie	Ijzerebreksanemie: HbAS 30,2% vs HbAA 54,2% (ns) B-thalassemie heterozygoot 15% vs controlegroep 53,8% (ns) α-thalassemie trait 25% vs Aziatische controlegroep 53,2% (ns) Homozygote α-thalassemie2 37,5% vs zwarte controlegroep 54,2% (ns) Gecombineerde ijzer- en foliumgebreksanemie HbAS 20,6% vs HbAA 4,8% p<0,05 B-thalassemie heterozygoot 12,5% vs controlegroep 5,0% (ns) α-thalassemie trait (-) vs Aziatische controle groep 5,2% Homozygote α-thalassemie2 25% vs zwarte controlegroep 2,4% (ns) Gemiddeld Hemoglobine (gemiddelde ±SD; g/l) <i>1^e trimester:</i> HbAS (ns) B-thalassemie (ns), wel significant verschil indien zwarte en Aziatische groepen apart werden bekeken. α-thalassemie trait 114 (±5) vs Aziatische controlegroep 125 (±8) p<0,01 Homozygote α-thalassemie2 117 (±6) vs zwarte controlegroep 125 (±8) p<0,01 <i>2^e trimester:</i> HbAS (ns) B-thalassemie (ns) wel significant verschil indien zwarte en Aziatische groepen apart werden bekeken α-thalassemie: Geen significante verschillen <i>3^e trimester:</i> HbAS (ns) B-thalassemie (ns) wel significant verschil indien zwarte en Aziatische groepen apart werden bekeken α-thalassemie trait 106 (±8) vs Aziatische controlegroep 114 (±8) p<0,05 Homozygote α-thalassemie2 102 (±10) vs zwarte controlegroep 110 (±10) p<0,05 Gemiddeld MCV (Gemiddelde ±SD; fl.) HbAS : geen data B-thalassemie (ns), wel significant verschil indien zwarte groep apart werd bekeken)	B	Kleine populatie is waarschijnlijk de oorzaak van de niet significante uitkomsten. Enige bias t.a.v. populatie; hoog risico populatie (dus mogelijk ook al een verhoogd risico voor anemie) Getest op basis van etniciteit, dus niet alle vrouwen getest op hemoglobinopathie

						<p>α-thalassemie trait 67,5 (\pm2,0) vs Aziatische controles 89,3 (\pm5,2) p<0,01</p> <p>Homozygote α-thalassemie 72,2 (\pm3,1) vs zwarte controlegroep 89,9 (\pm4,2) p<0,01</p> <p><u>Hb \leq 90 g/l</u></p> <p>HbAS 5,5% vs controle groep 3,6% p<0,05</p> <p>B-thalassemie (ns)</p> <p>Homozygote α-thalassemie 25,0% vs zwarte controlegroep 3,6% p<0,05</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Methodologische opmerkingen: Er werd weinig relevante literatuur over dit onderwerp gevonden. Slechts een studie voldeed aan de inclusiecriteria. Omdat deze Nederlandse studie een kleine populatie betrof, vooral in de verschillende subgroepen, zijn veel uitkomsten niet significant. Landman heeft niet alle confounders voor anemie, zoals meerlingzwangerschap, slechte voedingsgewoontes en lage sociaaleconomische status, meegenomen in zijn analyse. Bovendien is de studie uitgevoerd in een tweedelijns populatie. Ondanks de beperkte power van dit onderzoek werd toch een significant effect gevonden bij zwangere vrouwen met een gecombineerde ijzer- en foliumzuurgebreksanemie

Conclusie op basis van de literatuur: Zwangeren die drager zijn van een Hemoglobinopathie hebben een grotere kans op het ontwikkelen van anemie tijdens de zwangerschap.

Overige overwegingen:

Expert opinion: Dr. H. Landman, gynaecoloog te Curaçao en in 1988 gepromoveerd op het onderwerp Haemoglobinopathy and pregnancy:

- Een hogere incidentie anemie wordt vooral gevonden bij de thalassemieën. Thalassemie wordt gekenmerkt door een ineffektieve erythropoïese, omdat er een tekort is aan α -ketens (bij α -thalassemie) of β -ketens (bij β -thalassemie). In de zwangerschap wordt circa één liter bloed extra aangemaakt. Door de ineffectiviteit van de erythropoïese schiet het beenmerg tekort en zal de anemie meer uitgesproken zijn in vooral het 2^e trimester, waar naast de ineffektieve erythropoïese ook de effecten van hemodilutie een rol spelen. Als vuistregel kan gelden dat het Hb-gehalte van de heterozygote β -thalassemie en de α -thalassemie waarbij 2 van de 4 α -genen ontbreken (zie bijlage 3 in de standaard), gemiddeld 1-2 mmol/l lager ligt dan bij zwangeren met een normaal Hb. Bij de heterozygote α -thalassemie type 2 waarbij één α -gen ontbreekt is dit gemiddeld 0,5-1 mmol/l.
- De anemie bij dragers van HbAS en HbAC is niet gerelateerd aan het afwijkend Hb, maar meestal aan een co-existente α -thalassemie.
- Over het algemeen kan gesteld worden dat Hemoglobinopathie dragers een verhoogde foliumzuur-behoefte hebben, gezien de gestoorde Hb-synthese. Om genoemde reden zal men, indien niet gesubstitueerd, een hogere incidentie foliumzuurdeficiëntie kunnen aantreffen. Houdt de zwangere extra goed in de gaten en volg niet het natuurlijk beloop; in mijn retrospectieve pilot studie zijn ook de voorafgaande zwangerschappen (toen patiënte vaak nog niet bekend was met de HbP) onderzocht en dan zie je veel meer complicaties en ernstigere vormen van anemie.
- In tegenstelling tot de ernstige homozygote en dubbelheterozygote HbP is er bij de heterozygoten geen ijzerstapeling. Er zijn aanwijzingen dat met name bij de α -thalassemiedragers de ijzerresorptie uit de darm verminderd is en er relatief vaker ijzerdeficiëntie, met name in de zwangerschap kan optreden.
- Bij sommige dragers van een HbP kan zich in de zwangerschap een ernstigere anemie ontwikkelen en soms zelfs bloedtransfusie noodzakelijk zijn. Deze casus verdienen verder onderzoek.

Bij de evaluatie van de anemie standaard in 2003¹ kwam naar voren dat de verloskundigen problemen ondervonden bij de zorg aan allochtone zwangeren omtrent anemie. Deze verloskundigen rapporteerden met name vaak een laag Hb aan het eind van de zwangerschap. Dit wordt bevestigd door het onderzoek van Jans² waarbij inderdaad een verhoogde kans op een laag Hb en ijzergebreksanemie werd gevonden bij zwangeren van niet-Noord Europese afkomst. Zij vond hiervoor geen verklaring. Gezien het onderzoek van Landman, zou de verklaring deels kunnen worden gezocht in de aanwezigheid van (dragerschap van) hemoglobinopathie.

Naast het hier geïnccludeerde onderzoek werden nog een aantal andere onderzoeken gevonden die werden geëxcludeerd omdat zij waren uitgevoerd in ontwikkelingslanden³⁻⁵. Ook in het systematische review van Jans⁶ zijn twee studies afkomstig uit ontwikkelingslanden geïnccludeerd, waardoor deze studie ook is geëxcludeerd voor deze standaard. Zij concludeert dat er veel methodologische kanttekeningen zijn te plaatsen bij studies over het effect van HbP dragerschap op de zwangerschap, maar dat verloskundigen wel alert moeten zijn op het vaker voorkomen van anemie in de zwangerschap bij dragers van HbP. Ook de meeste andere studies onderschrijven de conclusie dat HbP dragerschap een verhoogde kans geeft op anemie in de zwangerschap.

De Internationale Thalassemie Federatie (www.thalassaemia.org.cy) bevestigt eveneens dat zwangere thalassemie dragers meestal last hebben van een anemie.

Conclusie: Het lijkt aannemelijk dat vrouwen die drager zijn van hemoglobinopathie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van anemie tijdens de zwangerschap. Het lijkt er tevens op dat deze groep een gemiddeld lager Hb en MCV heeft tijdens de zwangerschap.

1. Offerhaus P, Fleuren M, Wensing M. De impact van de eerste KNOV-standaard voor eerstelijnsverloskundigen. Nijmegen/Leiden: Centre for Quality of Care Research (WOK)/TNO; 2003.
2. Jans SM, Daemers DO, de Vos R, Lagro-Janssen AL. Are pregnant women of non-Northern European descent more anaemic than women of Northern European descent? A study into the prevalence of anaemia in pregnant women in Amsterdam. Midwifery 2008;25(6):766-773.
3. Hamdi IM, Karri KS, Ghani EA. Pregnancy outcome in women with sickle cell trait. Saudi Med J 2002;23(12):1455-1457.
4. Adeyemi AB, Adediran IA, Kuti O, Owolabi AT, Durosimi MA. Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait. J Obstet Gynaecol 2006;26(2):133-137.
5. Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, Hamadeh FM. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria. Saudi Med J 2003;24(9):986-990.
6. Jans SMPJ, de Jonge A, Lagro-Janssen AL. Maternal and perinatal outcomes among haemoglobinopathy carriers: a systematic review. Int J Clin Pract 2010;In press.