

Uitgangsvraag 4

Welke (overige) risicogroepen zijn er voor het ontwikkelen van anemie in de zwangerschap en de kraamperiode?

Search: "Anemia"[majr] AND "Pregnancy"[mh] AND (cohort studies[mh] OR risk[mh] OR (odds[tw] AND ratio*[tw]) OR (relative[tw] AND risk[tw]) OR (case[tw] AND control*[tw]) OR case-control studies[mh]) AND (risk factor[mh] OR risk group*[tw]) NOT hemoglobinopathies[mh] AND ("2000"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (Female[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))

Opbrengst: De search bracht 144 titels op waarvan er 13 geselecteerd werden op basis van relevantie in de titel (SJ & KZ). Op basis van abstract (KZ & SJ) bleven er 11 artikelen en 1 proefschrift over, die werden beoordeeld op kwaliteit en verdere relevantie (MB & SJ). Er werden 5 studies geïnccludeerd. Bovendien zijn er 3 studies toegevoegd die uit de search van andere vragen zijn gekomen.

Geëxcludeerd zijn de volgende artikelen (zie ook onderstaande tabel): Chotnopparatpattara 2003, Leblanc 2007, Petersen 2002, van Gellekom 2008, Dewey 2007, King 2003, van Eijsden 2008

Geïnccludeerd zijn Rasmussen 2005, Chang 2003, Hämäläinen 2003, Adebisi 2005, Bergmann 2001, Bodnar 2002, Ianotti 2005, Sebire 2001

Auteur	Titel	Onderzoeksvraag	Studie design	Populatie en N	Definitie van Anemie Rekening gehouden met fysiologische hemodilutie ja/nee	Uitkomsten	Level van evidence	Opmerkingen
Rasmussen (2005) Noorwegen	Hemoglobin and serum ferritin in pregnancy; correlation with smoking and body mass index.	Worden de variabelen Hb en serumferritine beïnvloed door leeftijd, roken, BMI en ijzersuppletie in een populatie van multipare zwangere vrouwen?	Retrospectief observationeel onderzoek	561 kaukasische multiparae: random steekproef uit andere studie	Niet van toepassing (en niet gegeven)	Hb statistisch significant lager bij BMI <19, effect bestaat ook indien er gecorrigeerd wordt voor roken en leeftijd Rokers hadden significant lager Hb dan niet-rokers, waarbij vrouwen die 1-9 sigaretten per dag rookten gedurende de zwangerschap, de laagste Hb-waarden hadden. Geen significante associaties tussen ferritine en leeftijd, BMI of roken.	A2	Studie komt uit search van vraag 5 In dit onderzoek wordt niets gezegd over invloed van levensstijl NB. Een lager Hb wil niet zeggen dat er sprake is van anemie.
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 zwangerschaps-uitkomsten?	Retrospectief cohort	918 zwangere Afro-Amerikaanse adolescenten van ≤ 17 jaar (van 1990-2000)	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% heeft anemie (te laag Hb) in 1 ^e trimester 20% heeft anemie in 2 ^e trimester 57% heeft anemie in 3 ^e trimester Multipariteit en een late 1 ^e controle waren geassocieerd met een lager Hb. Lager Hb in 1 ^e en 2 ^e trimester bij een BMI < 19.8 Lager Hb in 3 ^e trimester bij roken (zelf gerapporteerd) en SOA	B	Hb bepaling 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 van hoog Hb is niet termijnafhankelijk. Gebruik supplementen en/of therapie niet meegenomen. Niet gekeken naar voeding. <u>Confounders:</u> Maternale leeftijd; pariteit; BMI vóór zwangerschap; roken; pre-eclampsie; termijn; adequate prenatale zorg
Hämäläinen (2003) Finland	Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight.	Wat is het effect van maternale anemie op vroeggeboorte, laag geboortegewicht LBW (<2500 gram) en groei beperking 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	Prevalentie anemie in gehele populatie: <u>2,6%</u> Risico factoren geassocieerd met anemie: <i>1^e trimester:</i> eerdere partus > 6 jaar geleden; sectio in anamnese. <i>2^e trimester:</i> jonge leeftijd /oude leeftijd; obesitas; foetale sterfte in anamnese; alleenstaand. <i>3^e trimester:</i> jonge leeftijd; roken; obesitas; APLA in anamnese; 2 ^e zwangerschap <1 jaar; Diabetes Mellitus; chronische ziekte.	B	Geen informatie over etniciteit, weinig informatie over factoren die van invloed zijn op SES Nauwelijks late 1 ^e controles (komt door systeem in Finland) 31% van de vrouwen waarbij anemie werd gediagnosticeerd gebruikte al ijzersuppletie vóór de diagnose. Opvallend lage prevalentie, komt voor een deel door laag afkappunt (6.2 mmol/l) <u>Confounders:</u> Achtergronddata; obstetrische risicofactoren

					behandeling			en gezondheidsgedrag. Multiple logistische regressie; zie evidence tabel 1 Groepen verschillen in risicofactoren, zwangerschapsverloop en bevallingskenmerken. Deze zijn meegenomen in de analyse als zijnde confounders Zwangeren met anemie in 3 ^e trimester hadden meer risicofactoren
Adebisi (2005) USA	Anemia in pregnancy and race in the United States: Blacks at risk	Wat is de nationale prevalentie van anemie in de zwangerschap? Is er verschil tussen de prevalentie van anemie in de zwangerschap tussen blanke en zwarte vrouwen? Is er een associatie tussen anemie in de zwangerschap en bepaalde maternale en foetale complicaties tussen blanke en zwarte vrouwen?	Cross-sectionele cohort studie	Alle 23 326 064 zwangere vrouwen uit de US nataliteit datafiles tussen 1995 en 2000 waarbij informatie over Hb en ras is verzameld	<10 g/dl (=6,2 mmol/l) Gemeten tijdens de eerste controle (<8 weken) Niet voldoende info over standaardssuppletie	Prevalentie: Blanke vrouwen 10.6/1000 (1%) Zwarte vrouwen 20.4/1000 (2%) Ongecorrigeerde RR 1.94 In de laag risicogroep prevalentie anemie 1,06% Zwangere tieners hoogste prevalentie van anemie Zwangeren tussen 35 en 39 jaar laagste prevalentie . Hoe hoger het opleidingsniveau hoe lager de prevalentie van anemie. (geen puntschattingen gegeven) Gecorrigeerd (maar geen puntschattingen beschikbaar): Zwarte vrouwen hadden de sterkste associatie met anemie bij hemoglobinopathie; nier- en longziekten Blanke vrouwen hadden de sterkste associatie met anemie bij rhesusincompatibiliteit, alcoholgebruik en nierziekte.	B	Laag afkappunt voor het eerste trimester. Dit verklaard mogelijk de lage prevalentie. Voor het grootste gedeelte geen betrouwbaarheidsintervallen beschikbaar rondom puntschattingen (en geen p-waardes) Meeste uitkomsten zijn ongecorrigeerd, echter volgens auteur zijn risicofactoren gelijk over de groepen verdeeld. Dit wordt niet statistisch aangetoond in het artikel. <u>Confounders:</u> leeftijd; opleidingsniveau; roken; hemoglobinopathie; chronische hypertensie; Diabetes Mellitus; nier en hart- en vaatziekten, prematuur kind in anamnese; burgerlijke staat; meerlingzwangerschap; alcohol; obstetrische complicaties, groeibeperkt kind in anamnese; aanvang prenatale zorg
Bergmann (2001) Duitsland	Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany	Wat is de prevalentie en wat zijn de determinanten van ijzerebreksanemie in de zwangerschap?	Prospectieve cohortstudie	191 zwangere vrouwen, vlak voor de bevalling	Anemie (volgens WHO): Hb < 11 g/dl (<6,8 mmol/l) Indicatoren voor ijzerebreksanemie: ferritine < 12 g /dl en sTfR > 3.3 mg/dl Wordt geen rekening gehouden met fysiologische hemodilutie. Niet voldoende info over standaardssuppletie	Verhoogd risico op ijzerebreksanemie (gecorrigeerd voor confounders): Leeftijd < 25 jaar OR 2.9 (1.06-7.67) Geen ijzersuppletie tijdens zwangerschap OR 3.3 (1.13-9.44)	B	Bloed afgenomen net voor de partus, echter geen onderscheid met betrekking tot termijn gemaakt. Geen onderscheid tussen hoog- en laagrisicogroepen Informatie over sociodemografische factoren vastgesteld met behulp van vragenlijst Wat zijn de normaalwaarden voor sTfR in de zwangerschap? In dit onderzoek zijn normaalwaarden gebruikt voor niet-zwangeren. Mogelijk wel foliumzuur en iodine supplementen
Bodnar 2002 USA	Who should be screened for postpartum anemia? An evaluation of current recommendations	Het ontwikkelen van een risicoprofiel ten behoeve van selectieve screening voor anemie post partum.	RCT	497 vrouwen postpartum, bevallen van eenling uit populatie met een voornamelijk laag sociaaleconomische status	Anemie postpartum: <118 g/l voor vrouwen tussen 12 en 15 jaar <120 g/l (7,4 mmol/l) voor vrouwen > 15 jaar. Suppletie tot 24-29 weken zwangerschap (niet nader gespecificeerd)	Prevalentie anemie post partum: 19.1% Risico op anemie post partum: Obesitas (BMI>29) OR 3.0 (1.6-5.5) Anemie in tweede trimester OR 2.3 (1.2-4.4) Anemie in derde trimester OR 3.4 (1.8-6.7) Anemie indien niet uitsluitend borstvoeding werd gegeven: OR 2.8 (1.0-7.7) Alle OR's zijn gecorrigeerd.		Data komen uit bestaande suppletiestudie. Geen rekening gehouden met etniciteit. Hb is gecorrigeerd voor roken. De 4 verschillende groepen uit het originele RCT komen in de analyse van deze studie niet terug. Postpartum periode gedefinieerd als 4-26 weken post partum. Bloedafname bij intake; bij 24-29 weken; (niet meer dan 7 dagen) voor de bevalling; éénmaal postpartum maar niet nader gedefinieerd of vermeld wanneer (alleen gemiddelde gegeven). Fluxus postpartum niet meegenomen in analyse, maar komt volgens auteurs niet veel voor in deze populatie (5%). Het geven van uitsluitend borstvoeding zou kunnen beschermen tegen anemie postpartum vanwege het verlengen van de amenorroeduur of door een betere (bewuste) leefstijl

								van deze vrouwen. Grote loss to follow up.
Iannotti, 2005 USA	Iron deficiency anemia and depleted body iron reserves are prevalent among pregnant African-American adolescents	Wat zijn de oorzaken van anemie bij zwangeren tieners van Afro-Amerikaanse afkomst en wat zijn de mogelijke risicofactoren geassocieerd met een lage ijzerstatus?	Prospectieve cohortstudie	80 zwangere Afro-Amerikaanse tieners (13-18 jaar) in grootstedelijk gebied	Anemie: 1e en 3e trimester: Hb <110 g/L (6,8 mmol/l) of Ht <0.33 2e trimester: Hb <105 g/L (6,5 mmol/l) of Ht <0.32 Ijzerebreksanemie: Hb onder het afkappunt en serum ferritine ≤ 15 ug/L	Prevalentie: Anemie in het 2 ^e trimester: 30.8%, waarvan 3,3% een ijzerebreksanemie had. Anemie in het 3 ^e trimester: 62,9%, waarvan 50% een ijzerebreksanemie had. Leeftijd en pariteit significante voorspellers voor anemie (p=0.004). Oudere leeftijd en primigraviditeit hebben een beschermend effect. Hb status niet geassocieerd met seksueel overdraagbare aandoeningen, roken of BMI		<i>Kleine</i> studie groep van specifieke tieners. Bevestigt hoge prevalentie onder tieners. Uit artikel is niet goed op te maken of adolescentie de risicofactor is of het zwart zijn. Hoe jonger de zwangere puber hoe groter het risico op anemie. Multipare zwangere tieners hebben een twee keer zo groot risico op anemie. Gemiddelde Hb in deze studie in 2 ^e trimester is 6,9 mmol/l. Dit is volgens de Nederlandse standaard, niet te laag. Leefstijl en gebruik van prenatale zorg niet meegenomen in deze studie.
Sebire 2001 Engeland	Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287.213 pregnancies in London	Is obesitas geassocieerd met slechte uitkomsten voor moeder en baby?	Retrospectieve cohort studie	287.213 vrouwen zwanger van een eenling in een grote ongeselecteerde geografische populatie.	Geen definitie van anemie	Kans op anemie in de zwangerschap bij obesitas ten opzichte van normaal gewicht (BMI 20-25): BMI 25-30: OR 0.82 (0.79-0.85) BMI >30: OR 0.66 (0.62-0.70)		Confounders: leeftijd; etniciteit; pariteit; diabetes; roken; hypertensie. Auteurs geven zelf aan niet gekeken te hebben naar sociale klasse.

Methodologische opmerkingen:

Een aantal studies zoals Iannotti, Chang en Bodnar betref een zeer specifieke populatie waarvan de uitkomst niet zonder meer te extrapoleren valt naar de Nederlandse situatie. Dit geldt ook voor de studie van Iannotti vanwege de kleine onderzoekspopulatie en het feit dat het ook hier om een zeer specifieke groep gaat. De studie van Rasmussen gaat niet specifiek over de mogelijke risicofactoren voor anemie, maar wel over welke factoren het Hb en het ferritine gehalte beïnvloeden tijdens de zwangerschap.

De studie van Adebisi geeft helaas geen statistische betrouwbaarheid weer. De studie bevestigt in het algemeen wel dat tieners en zwarte vrouwen een verhoogd risico hebben op anemie.

De studie van Sebire betreft obesitas en niet specifiek anemie. Het is wel een grote, goed uitgevoerde cohortstudie. De studie geeft geen definitie van anemie, noch informatie met betrekking tot suppletie. De studie is echter uitgevoerd in een grootstedelijk gebied in Engeland. Aangezien standaardsuppletie niet gebruikelijk is in Engeland, is er waarschijnlijk geen ongewone definitie van anemie gebruikt. In de studies van Rasmussen, Chang en Hämäläinen lijkt er een relatie tussen roken en een laag Hb te zijn, maar bij Chang en Hämäläinen wordt deze relatie alleen in het 3^e trimester gevonden waarbij de hemodilutie een rol kan spelen. Iannotti vond geen relatie met roken en Hb. Roken heeft wel een relatie met leefstijl en een ongezonde voeding, hier is in deze studies niet voor gecorrigeerd. Uit de studies van Rasmussen en Chang blijkt een correlatie tussen een BMI < 19 en een verhoogde kans op een laag Hb. De studie van Chang is uitgevoerd onder zeer jonge tieners (≤ 17 jaar). Het is onduidelijk of er gebruik is gemaakt van speciale BMI curves voor jongeren < 20 jaar, aangezien tijdens de groeifase vetweefsel verandert en de BMI ook geslachtsafhankelijk is. Bij gebruik van een volwassen BMI curve kunnen er geen conclusies uit deze studie getrokken worden.

Conclusie op basis van literatuur:

Zwangere tieners vormen een specifieke groep en hebben een grotere kans op anemie. De studie van Hämäläinen alleen is onvoldoende bewijs om te kunnen concluderen dat een hoog BMI /obesitas een verhoogde kans op anemie geeft, bovendien geeft de studie van Sebire juist een beschermend effect aan, echter de auteurs geven hiervoor geen verklaring. Bij obese vrouwen kan er sprake zijn van een ongezond voedingspatroon dat rijk aan suiker en vet voedsel is. Dit zou ook consequenties kunnen hebben over de hoeveelheid ijzer in deze voeding, maar dit is in het kader van deze standaard niet verder onderzocht. De uitkomsten van de geïnccludeerde studies hebben geen invloed op het verloskundig beleid ten aanzien van anemie. Mogelijk is er een verhoogde kans op anemie postpartum bij vrouwen met obesitas (Bodnar 2005), maar ook hier is het bewijs niet overtuigend aangezien deze risicofactor alleen geldt voor vrouwen met een lage sociaaleconomische status. Bovendien spreidt de postpartum periode in deze studie zich uit tot 6 maanden.

In 3 studies (Rasmussen, Chang en Hämäläinen) lijkt een relatie te bestaan tussen roken en een lager Hb.

Overige overwegingen & conclusies:

Theoretisch is roken geassocieerd met een hoog Hb. Rokers hebben een verhoogd HBCO₃, HBCO kan geen O₂ binden, dit geeft hypoxaemie en een verhoogde erythropoëse, wat leidt tot een hoger Hb. Aangezien de relatie roken als risicofactor voor een laag Hb vanuit de onderzochte studies niet overtuigend is door de methodologische opmerkingen wordt roken niet meegenomen als risicofactor.

Uit de studie van Rasmussen blijkt dat het Hb significant lager is bij vrouwen met een BMI van < 19, echter een een lager Hb, wil niet zeggen dat er significant meer anemie voorkomt.

Van de vier risicofactoren die gedefinieerd zijn in de oude standaard is alleen over het risico van anemie bij tienerzwangerschappen nieuwe literatuur gevonden. Over leefstijl of voedingspatroon is geen verdere literatuur gevonden. Op basis van de oude standaard en de huidige search kunnen de volgende groepen worden aangemerkt als groepen met een verhoogd risico op het krijgen van anemie in de zwangerschap:

- Zwangerschap binnen een jaar na een volgend kind: Op basis van de oude standaard en bevestigd met de studie van Hamalainen

- Tienerzwangerschap: Op basis van de oude standaard en opnieuw bevestigd met de studies van Chang; Hämäläinen; Adebisi; Bergmann en Iannotti
- Slechte voedingsgewoonten: Op basis van oude standaard
- Zwangeren van niet Noord-Europese afkomst afkomst: Op basis van de search uit vraag 2 (studies van Jans en Selles)
- Zwangeren met een Hb boven de p5 en een MCV onder 80 fL en boven de 70 fL: Op basis van de search van vraag 6.
- Zwangeren die drager zijn van hemoglobinopathie: Op basis van de search uit vraag 3.
- Vrouwen die zwanger zijn van een meerling: Op basis van de oude standaard

Deze groepen hebben een extra Hb controle nodig bij 20 weken zwangerschap. In sommige praktijken kan het grootste deel van de praktijkpopulatie een verhoogd risico hebben. In dat geval is het te overwegen om standaard bij alle zwangeren een extra controle op anemie uit te voeren rondom de twintigste week van de zwangerschap.

Geëxcludeerde studies (op basis van artikel)

Studie	Reden exclusie
Chotnopparatpattara 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Thaise populatie
Leblanc 2007	<ul style="list-style-type: none"> • externe en interne validiteit onvoldoende
Petersen 2002	<ul style="list-style-type: none"> • klinische relevantie dubieus en niet van toegevoegde waarde
van Gellekom 2008	<ul style="list-style-type: none"> • casereport
Dewey 2007	<ul style="list-style-type: none"> • externe validiteit onvoldoende
King 2003	<ul style="list-style-type: none"> • algemene literatuurstudie, geen <i>systematische review</i>
Van Eijdsen 2008	<ul style="list-style-type: none"> • (proefschrift), niet relevant