

Uitgangsvraag 7

Wat is de meest effectieve behandeling van (ijzergebreks-) anemie bij zwangeren vrouwen in de eerstelijns verloskundige praktijk?

Search: "Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] AND pregnancy[mh] AND "treatment outcome"[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 leverde 32 titels op. Hieruit werden 12 relevante titels geselecteerd. Op basis van abstract bleven er geen relevante onderzoeken over. In de Cochrane database werden 2 reviews gevonden die zijn geïnccludeerd. Via de Nederlandse Hemochromatose Vereniging ontving de KNOV een onderzoeksrapport van UPPER (voorheen Wetenschapswinkel geneesmiddelen en Utrecht Pharmacy Panel for Education & research) in Utrecht: dit is geïnccludeerd.

Auteur	Titel	Onderzoeksvraag	Studie design	Populatie	Definitie van Anemie Rekening met fysiologische haemodilutie ja/nee	Uitkomsten	Level van evidence	Opmerkingen
Sonnenberg (2008) Nederland	Te weinig ijzer en ijzersupplementen	Wat is een effectieve en efficiënte ijzerdosering bij ijzergebreksanemie	Review (niet systematisch)	Niet van toepassing	< 6,8 mmol/l (WHO)	<p>Conclusies:</p> <p>De dosering van 100 tot 200 mg elementair ijzer, aangeraden door de NHG is gebaseerd op oude studies. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen behandeling van milde en ernstige ijzergebreksanemie</p> <p>De huidige aanbevolen dosering kan niet met voldoende recente studies worden onderbouwd. Ook fabrikanten van ijzersupplementen bevestigen dat de doseringen op oude onderzoeken berusten.</p> <p>De mate van ijzergebreksanemie is bepalend voor het percentage ijzer dat wordt geabsorbeerd uit ijzersupplementen.</p> <p>In verband met de bijwerkingen is het aan te bevelen een zo laag mogelijke effectieve dosering ijzersupplementen voor te schrijven ter behandeling van ijzergebreksanemie.</p> <p>Uit recent uitgevoerde studies valt niet te concluderen dat een lagere dosering elementair ijzer voldoende effectiviteit heeft bij de behandeling van ijzergebreksanemie aangezien de studies over preventieve ijzersuppletie gaan.</p> <p>Bij de voortzetting van therapie nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt kan worden volstaan met een lagere dosering ijzer.</p> <p>Er is geen eenduidig bewijs dat een hoge dosering ijzersupplementen een verhoogd risico op darmkanker geeft.</p>	C	<p>Bachelorwerkstuk gemaakt in opdracht van de Hemochromatose vereniging en uitgegeven door UPPER (voormalige wetenschapswinkel van de Universiteit Utrecht)</p> <p>Onderbouwing is hier en daar beperkt</p> <p>Referenties niet volledig.</p> <p>Ijzergebreksanemie en het bijbehorende beleid in de zwangerschap wordt besproken maar er wordt niet gerefereerd aan de anemie standaard van de KNOV.</p>
Reveiz (2007)	Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy	Wat is het effect van verschillende behandelingen voor ijzergebreksanemie tijdens de zwangerschap op de maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit? Mogelijke therapieën	Systematisch review (Cochrane)	17 Randomised control trials die behandelingen voor ijzergebreksanemie in de zwangerschap vergelijken. (totaal 2578 zwangeren)	Zoals gedefinieerd door de auteurs van de oorspronkelijke studies Hb < 11 g/dL (6,8 mmol/L)	<p>Verbeterde laboratoriumuitkomsten kwamen niet overeen met verbeterde klinische uitkomsten zoals minder premature bevallingen, minder laag geboortegewicht, minder kans op pre-eclampsie, sepsis of postpartum complicaties.</p> <p>Behandeling is geassocieerd met frequente bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten en slechte therapietrouw. Meer maagdarm klachten bij het gebruik van orale medicatie dan met andere vormen van ijzerbehandeling. Hogere dosering van ijzer was niet geassocieerd met verbeterde</p>	A	<p>Veel kleine RCT's in dit review met behoorlijk wat methodologische nadelen.</p> <p>Meeste studies concentreerden zich op laboratoriumuitkomsten in plaats van klinische uitkomsten.</p> <p>Aantal geïnccludeerde studies uitgevoerd in ontwikkelingslanden.</p> <p>Veel verschillende behandelmethoden met elkaar vergeleken.</p>

		voor inclusie waren alle soorten ijzer-preparaten zowel oraal; subcutaan; intramusculair; parenteraal als bloedtransfusies.				laboratoriumwaarden, wel met meer bijwerkingen. Geen sterk bewijs dat tabletten met een gereguleerde afgifte een beter effect zouden hebben. Mogelijk is er minder kans op obstipatie. Algemeen: onvoldoende bewijs om te zeggen wanneer en hoe ijzergebreksanemie in de zwangerschap wel of niet behandeld moet worden		Wel gepoolde data beschikbaar: dit zijn echter allemaal individuele studies / puntschattingen Meeste studies met betrekking tot orale ijzersuppletie hadden een hoge graad van uitval en problemen met therapietrouw.
Dodd (2004)	Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia	Wat is het klinische effect van behandeling (orale ijzersuppletie; intraveneuze of subcutane toediening van ijzer; foliumzuur; erythropoietin(EPO) en bloedtransfusies.) van anemie postpartum?	Systematische review (Cochrane)	6 Randomised Controlled Trials die verschillende ijzertherapieën postpartum met elkaar vergelijken (totaal 411 vrouwen)	De meeste studies in dit review hielden een afkappunt van 100 g/l (6,2 mmol/l) aan als afkappunt voor anemie. Inclusie criterium voor dit systematic review: Hb < 120 g/l (7,4 mmol/l)	Beperkt bewijs dat behandeling postpartum van EPO samen met orale ijzertherapie verbeterde laboratoriumwaarden geeft tov orale ijzertherapie alleen. Een kleine studie suggereert grotere kans op het slagen van de borstvoeding (RR 1.90 BI 1.21-2.98) bij EPO gebruik.	A	Blindering niet altijd duidelijk in studies Weinig informatie over klinische uitkomsten Er is geen onderscheid gemaakt in mate van anemie. Alleen studies met EPO als interventie waren van voldoende kwaliteit om geïnccludeerd te worden. Weinig informatie hoe EPO het beste gegeven kan worden.
Zhou (2007) Australie	Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial	Is er verschil in efficiency en bijwerkingen tussen lagere en hogere doseringen ijzer voor het corrigeren van anemie tijdens de zwangerschap?	Randomized control trial	180 zwangere vrouwen met anemie tussen de 24 ^e en 32 ^e week zwangerschap, zwanger van een eenling.	Volgens referentiewaarden van de WHO: Hb < 110 g/l (6,2 mmol/l) Ijzergebreksanemie: Hb < 110 g/l & ferritine < 12 µg/L ⁻¹ Geen standaardsuppletie	Er bestond een duidelijke dosis-response relatie: Hoe hoger de dosering ijzer, des te hoger het Hb na de behandeling. Geen (statistisch significant) verschil in anemie tussen de drie groepen In vergelijking met de 80 mg groep hadden de vrouwen in de groep met 20 mg meer kans op ijzergebreksanemie: OR 3.3 (1.2-9.2). Er was geen (statistisch significant) verschil in de groep die 40 mg elementair ijzer kreeg voorgeschreven in vergelijking met de groep van 80 mg. Met betrekking tot bijwerkingen had de groep die 20 mg elementair ijzer kreeg voorgeschreven (statistisch significant) minder bijwerkingen (misselijkheid OR 0.4 , maagpijn OR 0.3 en braken OR 0.4) in vergelijking met de groep die 80 mg kreeg voorgeschreven. Er was geen verschil tussen de 40 mg groep en 80 mg groep. In vergelijking met de 40 mg groep had de 20 mg groep (statistisch significant) minder maagpijn (OR 0.4) en voelde zij zich minder onwel (OR 0.4). Er waren geen statistisch significante verschillen wat betreft de zwangerschapsuitkomsten (oa bloedverlies, geboortegewicht, groeivertraging en foetale nood) Geen (statistisch significant) verschil in therapietrouw tussen de 3 groepen met verschillende dosering (82% voor de 20 mg groep, 81% voor de 40 mg groep en 76% voor de 80 mg groep)	A	Studie is methodologisch goed uitgevoerd Populatie uit Australië Het is niet duidelijk of de therapietrouw te maken heeft met de eventuele bijwerkingen van de medicatie of dat te maken had met andere factoren (zoals bijv. vergeetachtigheid). Daarbij is het mogelijk dat de onderzoekssetting invloed heeft gehad op de hoge therapietrouw van de deelnemende vrouwen. De studie concludeert dat alhoewel een hoge dosering zorgt voor een effectieve verbetering in de ijzerstatus van zwangere vrouwen in vergelijking met een lagere dosering, het gebrek aan verschil in de kans op anemie, de grotere kans op bijwerkingen en het gebrek aan invloed op de uitkomst van de zwangerschap pleit voor een heroverweging van de dosering elementair ijzer voor de behandeling van anemie in de zwangerschap.

Methodologische opmerkingen: Het rapport van UPPER is geen systematisch uitgevoerde review maar geeft ondanks dat een redelijk overzicht van het effect van ijzermedicatie. In tegenstelling tot de uitkomsten van Zhou (2007), laat de review van Reveiz (2008) wel duidelijk zien dat er een relatie bestaat tussen de dosering en therapietrouw. Zoals in de tabel opgemerkt zou de studie van Zhou (2007) te maken kunnen hebben met een onbedoeld effect van de onderzoekssetting, dat wil zeggen; doordat de vrouwen regelmatig werden gebeld werden en zijn gevraagd naar hun inname patroon, zou hun compliantie hierdoor beter kunnen zijn geweest.

Overige overwegingen: Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas van het College voor Zorgverzekeringen is de claim dat bij bruistabletten minder bijwerkingen in het maag- darmkanaal optreden, nog niet bewezen door vergelijkend onderzoek met andere toedieningsvormen. Ook slow release preparaten zoals ferrogradumet worden afgeraden. IJzer wordt vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm geresorbeerd, daarom leiden preparaten waaruit ijzer gereguleerd wordt afgegeven (slow release preparaten) tot een geringe absorptie van ijzer en hebben een geringer effect op het

hemoglobinegehalte van het bloed. Daarnaast is het onzeker of de relatief grote hoeveelheid niet-gabsorbeerd ijzer een nadelig effect kan hebben in het resterende deel van de darm (bijvoorbeeld via oxidatieve reacties. De Commissie van het CVZ adviseert op farmacotherapeutische gronden Ferro-Gradumet niet voor te schrijven. Daarbij adviseren zij bij het voorschrijven van orale ijzerpreparaten op het kosten-aspect te letten. Ferrofumaraat beschikbaar in tabletvorm a 200 mg (65 mg elementair ijzer) is hierbij het goedkoopst (<http://www.fk.cvz.nl>). Het anemieprobleem is niet dusdanig ernstig (Revez 2008 en uitkomsten uit vraag 1) dat de bijwerkingen opwegen tegen de mogelijke kans op een verbetering van de uitkomsten van de zwangerschap waarvoor momenteel geen wetenschappelijke basis bestaat. Informed consent over de bijwerkingen en de klinische implicaties van anemie in de zwangerschap is van belang bij het voorschrijven van ijzermedicatie . Er lijkt beperkt bewijs te zijn dat EPO verbeterde laboratoriumwaardes geeft. Verloskundigen zijn momenteel niet bevoegd tot het voorschrijven van deze medicatie. Bovendien is EPO erg duur. IJzerinjecties worden wel gebruikt bij een slechte ijzerabsorptie in de darmen of bij ernstige bijwerkingen bij de orale toediening, indien de anemie zodanig ernstig is dat ijzermedicatie noodzakelijk is. IJzerinjecties zoals Cosmofer® worden in het eerste trimester van de zwangerschap afgeraden (<http://www.fk.cvz.nl>). In het tweede en derde trimester kan dit preparaat wel worden gebruikt echter na zorgvuldige afweging van de bijwerkingen. De verloskundige is niet bevoegd om ijzerinjecties voor te schrijven.

Conclusie: Op basis van bovenstaande studies kan worden geconcludeerd dat een lagere dosering elementair ijzer ter behandeling van anemie in de zwangerschap is gerechtvaardigd. De compliantie van therapie is beter indien de dosering lager is en er treden minder klachten op. Op basis van klachten zou de keuze vallen op een dosering van 20 mg elementair ijzer. Echter bij een dosering van 20 mg elementair ijzer is er een grotere kans op anemie na de behandeling dan bij een behandeling van 40 mg elementair ijzer. Een dosering van 40 mg elementair ijzer is echter niet regulier beschikbaar via de apotheek in Nederland. Bij een bewezen ijzergebreksanemie (laag Hb, laag MCV) wordt daarom gekozen voor een behandeling van 65 mg elementair ijzer per dag. Dit komt neer op 1 tablet ferrofumaraat a 200 mg per dag.