

Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium

Forfattere

Arbejdsgruppens medlemmer

Navn	Stilling	Arbejdssted
Anna Oldenburg	Kursist	Roskilde/Hvidovre
Charlotte Holm	Prækursist	Rigshospitalet
Charlotte Mumm Ring	Afdelingslæge	Odense
Hanne Benedicte Wielandt	Overlæge	Odense
Jeannet Lauenborg (tovholder)	Overlæge	Herlev
Karin Magnussen	Overlæge, klinisk imm	Rigshospitalet
Lise Lotte Torvin Andersen	Overlæge	Odense
Liselotte Petersen	Intro	Næstved
Malene Skorstengaard	Intro	Hillerød
Mette Tanvig	Kursist	Kolding/Odense
Morten Lebech	Overlæge	Roskilde
Nathalie Bülow	Kursist	Herlev/Næstved
Veronika Markova	Intro	Roskilde

Korrespondance

Jeannet Lauenborg, lauenborg@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 20151217

Diskuteret af Sandbjerg 20160122

Korrigeret udkast dato: 20160303

Endelig guideline dato: 20160303

Guideline skal revideres seneste dato: Januar 2020

Eksternt review

Guideline gennemgået af Lene Hee Christensen og Jesper Friis Petersen fra Hillerød forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 22.01.2016.

COI for referees: Se Appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Forfattere	1
Arbejdsgruppens medlemmer.....	1
Korrespondance	2
Status.....	2
Eksternt review.....	2
Indholdsfortegnelse	2
	2

Resumé af kliniske rekommandationer	5
Overvejelser om implementering	6
Abstract in English	8
Forkortelser	10
Definitioner	11
Baggrund	11
Prævalens	11
Fysiologi.....	12
Afgrænsning af emnet.....	13
Litteratursøgningsmetode.....	13
Evidensgradering.....	13
Emneopdelt gennemgang	15
Diagnostik og behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester.....	15
PICO 1. Skal man screene alle gravide i 1. trimester for jernmangel og/eller anæmi?	15
Behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester	17
PICO 2. SKAL ALLE GRAVIDE FRA 1. TRIMESTER BEHANDLES MED PROFYLAKTISK JERN?	17
Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester	18
PICO 3. Bør gravide kvinder i andet eller tredje trimester, med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L, tilbydes supplerende undersøgelse med ferritin forud for behandling med jern?	18
PICO 4. Bør alle gravide kvinder i anden og tredje trimester tilbydes en undersøgelse af deres hæmoglobin og ferritin?	20
PICO 5. Bør alle gravide kvinder i andet eller tredje trimester tilbydes kontrol med hæmoglobin og ferritin når i behandling for jernmangel?.....	22
PICO 6. BØR ALLE GRAVIDE KVINDER MED JERNMANGELANÆMI TILBYDES EN TILVÆKSTSKANNING I GESTATIONSUGE 28?	24
Behandling af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester	25

PICO 7. Skal gravide i 2. og 3. trimester med lav ferritin uden anæmi behandles med jern?	25
PICO 8. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI I ANDET ELLER TREDJE TRIMESTER BEHANDLES MED ORAL JERN?	27
PCIO 9. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI I AMDET ELLER TREDJE TRIMESTER BEHANDLES MED ORAL ELLER IV JERN?	29
PICO 10. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI TRODS ORAL JERN SKIFTES TIL IV JERN?.....	30
PICO 11. SKAL GRAVIDE I 3.TRIMESTER (>36 UGER) MED SVÆR ANÆMI (<4,3 MMOL/L) OG FERRITIN <15 µG/L BEHANDLES INDEN FØDSLEN MED IV JERN I STEDET FOR ORAL JERN	32
Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet.....	33
PICO 12. BØR MAN SCRENE FOR ANÆMI VED POSTPARTUM BLØDNING?.....	33
PICO 13. BØR MAN SCRENE FOR JERNMANGEL VED POSTPARTUM BLØDNING?	35
PICO 14. HVORNÅR SKAL MAN UNDERSØGE FOR ANÆMI VED POSTPARTUM BLØDNING?.....	37
PICO 15. HVORNÅR SKAL MAN KONTROLLERE HÆMOGLOBIN VED SVÆR POSTPARTUM BLØDNING (≥1.000 ML)?	39
Behandling af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet.....	39
PICO 16. ER PERORAL JERNBEHANDLING BEDRE END INGEN BEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?	41
PICO 17. ER INTRAVENØS JERNBEHANDLING BEDRE END PERORAL JERNBEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?	43
PICO 18. ER INTRAVENØS JERNBEHANDLING OG PERORAL JERNBEHANDLING BEDRE END ALENE PERORAL JERNBEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?	44
PICO 19. ER BEHANDLING MED BLODTRANSFUSION BEDRE END INGEN TRANSFUSION HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?	45
Kodning.....	46
Referenceliste	47
Appendikser	56
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere.....	57

Appendiks 2: Søgeprofiler	59
Søgestrategi for PICO 1-2: Diagnostik og behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester	59
Søgestrategi for PICO 3-6: Diagnostik af jernbehandling i andet og tredje trimester	66
Søgestrategi for PICO 7-11: Behandling af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester.....	71
Søgestrategi for PICO 12-15: Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi postpartum	90
Søgestrategi for PICO 16-19: Behandling af jernmangel og/eller anæmi postpartum	92
Appendiks 3: Evidenstabeller	94
Appendiks 4: Patientvejledning.....	107
Appendiks 5: Praktisk håndtering af gravide med jernmangel eller jernmangelanæmi og jernpræparater	107
Appendiks 6: Flowchart for individualiseret jernbehandling	110

Resumé af kliniske rekommandationer

1	Det er god praksis at screene med hæmoglobin og serum ferritin i første trimester.	√
2	Der er svag/betinget anbefaling imod rutinemæssig behandling med jern til alle gravide fra første trimester (betinget af at rekommandation 1 følges).	↓
3	Det er god praksis at tilbyde gravide kvinder i andet eller tredje trimester med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L supplerende blodprøve med ferritin forud for behandling med jern.	√
4	Det er god praksis at individualisere screening for jernmangel, med eller uden anæmi, hos gravide kvinder omkring gestationsalder 28 uger, således at man undersøger kvinder, der er i øget risiko for anæmi.	√
5a	Det er god praksis at kontrollere hæmoglobin og ferritin hos gravide kvinder i andet eller tredje trimester 2-4 uger efter opstart af behandling for jernmangel, med eller uden anæmi.	√
5b	Ved behandlingsrespons og fravær af anæmisymptomer er det god praksis at kontrollere hæmoglobin og ferritin hver 8. uge resten af	√

	graviditeten.	
6	Det er god praksis at tilbyde alle gravide kvinder med hæmoglobin <5,3 mmol/L en tilvækstscanning i gestationsalder 28 uger.	√
7	Det er god praksis at anbefale kvinder med lav ferritin i andet og tredje trimester profylaktisk oralt jern i graviditeten.	√
8	Det er god praksis at behandle gravide kvinder med anæmi (hæmoglobin <6,5 mmol/l) i andet eller tredje trimester med oral jern.	√
9	Der er svag/betinget anbefaling for IV jern fremfor oral jern, hvis kvinden har svært ved at optage oralt jern eller har svære gastrointestinale bivirkninger.	↑
10	Det er god praksis at tilbyde kvinder, som ikke responderer på oral behandling, parenteral behandling.	√
11	Det er god praksis at behandle gravide kvinder med svær anæmi (hæmoglobin <4,3 mmol/l) i tredje trimester med IV jern.	√
12	Det er god praksis ikke at screene for anæmi med hæmoglobin efter fødslen alene på grund af blodtab ≥500 ml og <1000 ml.	√
13	Det er god praksis ikke at screene for jernmangel alene på grund af blodtab ≥500 ml.	√
14	Det er god praksis at undersøge for anæmi, hvis der er subjektive symptomer herpå (besvimelse, takykardi, ekstrem bleghed og/eller konstant hovedpine).	√
15	Det er god praksis at kontrollere hæmoglobin indenfor 24 timer efter fødslen ved et blodtab ≥1000 ml.	√
16	Det er god praksis at tilbyde oral jernbehandling til barslende kvinder med symptomgivende anæmi.	√
17	Der er svag/betinget anbefaling imod brugen af IV jern frem for oral jern ved postpartum jernmangelanæmi.	↓
18	Der er svag/betinget anbefaling imod anvendelse af IV jern efterfulgt af oral jern frem for oral jern alene ved anæmi som følge af postpartum blødning.	↓
19	Der er svag/betinget anbefaling for blodtransfusion ved svær OG symptomgivende anæmi.	↑

Overvejelser om implementering

- I praksis vil måling af hæmoglobin og ferritin i første trimester kunne foregå i forbindelse med blodprøve for infektionsstatus (HIV, hepatitis, syphilis) og antistofscreening via egen læge ifm. 1. svangerskabsundersøgelse. Dette vil være et tiltag på national plan og ligger uden for DSOG's regi at beslutte.

- Både hæmoglobin og ferritin er billige analyser og ved mistanke om anæmi på baggrund af jernmangel kan man overveje om der af hensyn til patientens fremmøde initialt tages både hæmoglobin og ferritin.

Abstract in English

Background: Iron deficiency and iron deficiency anaemia is a frequent complication in relation to pregnancy and carries an important health burden globally, including the industrialized countries.

Objectives: To describe the optimal prevention and treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum in women without **genetic** causes for anaemia (i.e. Thalassemia) or other nutrition deficits as B12 deficit.

Methods: We searched the PubMed, EMBASE and reference lists of retrieved studies for other relevant studies, and the Internet for national guidelines. Clinical trials were evaluated by GRADE, guidelines with Agree II and systematic reviews with AMSTAR.

Main results: The literature is sparse regarding evidence for diagnosing and treating iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. In diagnosing iron deficiency and iron deficiency anaemia the majority of studies based their diagnosis on both haemoglobin and ferritin. The cut off value for anaemia changes during pregnancy with a decrease from first trimester to pregnancy. The cut off, however, did differ between studies. None of the clinical questions reached high evidence or strong recommendation. The majority of the recommendations were good clinical practice.

Authors' conclusion: It is good clinical practice to individualise the iron supplementation in pregnancy based on the level of haemoglobin and serum ferritin. There is at weak recommendation against routine iron supplementation to all pregnant women. First choice treatment is always oral iron unless there is failure of treatment or a known condition with malabsorption. There is a weak recommendation against treatment with intra venous iron postpartum.

Recommendations

1	It is good clinical practice to screen with haemoglobin and serum ferritin in the first trimester.	√
2	There is weak/conditional recommendation against routine treatment with iron to all pregnant women from the first trimester (provided that recommendation 1 is followed).	↓

3	It is good clinical practice to offer pregnant women in the second or third trimester with findings of haemoglobin <6.5 mmol/L additional blood test with ferritin prior to treatment with iron.	√
4	It is good clinical practice to individualise screening for iron deficiency, with or without anaemia, in pregnant women at 28 weeks of gestation, in order to examine women who are at increased risk of anaemia.	√
5a	It is good clinical practice to check the haemoglobin and ferritin in pregnant women in the second or third trimester 2-4 weeks after starting treatment for iron deficiency, with or without anaemia.	√
5b	In case of treatment response and the absence of symptoms of anaemia, it is good clinical practice to control the haemoglobin and ferritin every 8 weeks the rest of pregnancy.	√
6	It is good clinical practice to offer all pregnant women with haemoglobin <5.3 mmol/L, an ultrasound for foetal growth restriction at 28 weeks of gestation.	√
7	It is good clinical practice to recommend women with low ferritin in the second and third trimesters prophylactic oral iron in pregnancy.	√
8	It is good clinical practice to treat pregnant women with anaemia (haemoglobin <6.5 mmol/L) in the second or third trimester with oral iron.	√
9	There is weak/conditional recommendation for intra venous iron rather than oral iron, if the woman has difficulty in absorbing oral iron or severe gastrointestinal side effects.	↑
10	It is good clinical practice to offer women, who do not respond to oral therapy, parenteral treatment.	√
11	It is good clinical practice to treat pregnant women with severe anaemia (haemoglobin <4.3 mmol/L) in the third trimester with intra venous iron.	√
12	It is good clinical practice not to screen for anaemia with haemoglobin after birth simply because of blood loss between 500 and 1000 mL.	√
13	It is good clinical practice not to screen for iron deficiency simply because of blood loss more than 500 mL.	√
14	It is good clinical practice to check for anaemia if there are subjective symptoms such as syncope, tachycardia, extreme pallor and/or constant headaches.	√
15	It is good clinical practice to check the haemoglobin within 24 hours after birth and a blood loss more than 1000 mL.	√

16	It is good clinical practice to offer oral iron therapy to maternity leave women with symptomatic anaemia.	√
17	There is weak/conditional recommendation against the use of intra venous iron rather than oral iron by postpartum iron deficiency anaemia.	↓
18	In case of anaemia due to postpartum haemorrhage, there is weak/conditional recommendation against the use of intra venous iron followed by oral iron rather than oral iron alone.	↓
19	There is weak/conditional recommendation for blood transfusion in severe and symptomatic anaemia.	↑

Forkortelser

CRP	C-Reactive Protein
EPO	Erythropietin
GA	Gestational Age (gestationsalder)
Hb	Hemoglobin (hæmoglobin)
ID	Iron Deficiency (jernmangel)
IDA	Iron Deficiency Anaemia (jernmangelanæmi)
IV	Intra Venous (intravenøs)
PPH	Post Partum Haemorrhage (postpartum blødning)
NHS	National Health Service (UK)
RCT	Randomised Controlled Trial
SF	Serum Ferritin
SGA	Small For Gestational Age
SST	The Danish National Health Board
TR	Transferrin Receptor

WHO World Health Organisation

Definitioner

Anæmi defineres i denne guideline i henhold til guideline fra Storbritannien ¹:

1. trimester: Hb <110 g/l ~ 6,8 mmol/l

2. & 3. trimester Hb <105 g/l ~ 6,5 mmol/l

Post partum (<6 uger) Hb <100 g/l ~ 6,2 mmol/l

Svær anæmi Hb <70 g/l ~ 4,3 mmol/l

Jerndepoterne defineres:

Lave jerndepoter SF <30 µg/L

Jernmangel (ID) SF <15 µg/L

Omregningsfaktorer

g/l til mmol/l: Hb*0,06202

g/dl til mmol/l: Hb*0,6202

mmol/l til g/l: Hb*16,11

mmol/l til g/dl: Hb*1,611

Baggrund

Prævalens

Danske fertile kvinder har generelt lave jerndepoter og 20-50% har jernmangel (ID) ^{2;3}. Tilstrækkelige jerndepoter til en normal graviditet estimeres til serum ferritin (SF) >70 µg/L, hvilket kun gælder 15-20% ^{4;5}. Risikoen er derfor stor for at udvikle jernmangel eller

jernmangelanæmi under graviditet. Det er vist, at jernoptaget fra kosten ikke ændres væsentligt under graviditet, og trods en øgning af absorptionen fra gestationsalder (GA) 20 uger, kan diæt alene ikke imødekomme det øgede jernbehov⁵. Uden jernbehandling vil 35% have jernmangelanæmi og yderligere 15% have jernmangel i slutningen af graviditeten⁶.

Et større belgisk tværseksstudsie har fundet at 27,5% har serum ferritin >70 µg/L før graviditet faldende til 1,2% i 3. trimester. I 3. trimester ses desuden, at 40% har serum ferritin <15 µg/L (23% jernmangel og 16% jernmangelanæmi), selvom over 2/3 tog oral jernprofylakse i varierende doser⁷. Lignende resultater er fundet i Schweiz⁸. Milman et al har i tråd med dette fundet, at 40-80 mg jern tilskud ikke er tilstrækkeligt når serum ferritin <30 µg/L⁹.

Fysiologi

Jern er en del af den iltbindende funktion af hæmoglobin (Hb) og myoglobin og nødvendig for at adskillige enzymer kan fungere optimalt. Jern tilføres kroppen via kosten som hæmjern fra kød og skaldyr og non-hæmjern fra bønner, grønsager og kornprodukter. Jern spaltes i det sure miljø i duodenum og optages fra tarmen gennem DiMetalTransporter1 (DMT1), mens hepsidin regulerer jernfrigivelsen til plasma gennem ferroportin afhængig af behov. Optaget hæmmes af hepsidin, og ved øget behov for jern falder hepsidinkoncentrationen¹⁰.

Jern udskilles i meget små mængder gennem tarmmucosa og hud samt i fysiologisk betydelige mængder ved menstruation. Patologisk tab sker ved meno-metrorragi, hyppige graviditeter og gastrointestinal blødning. Mindsket optag ses ved dårlig ernæring, behandling med antacida, inflammatorisk tarmsygdom o.l. samt hos gastric bypass-opererede⁵.

Under graviditet øges jernbehovet, da jern bruges til udvikling af placenta, produktion af erythrocytter og fostrets udvikling. Dette modsvarer i alt ca. 500 mg^{3;11} eller et jerndepot serum ferritin på 70 µg/L målt i tidlig graviditet⁹. Da antallet af erythrocytter øges med 20% og plasmavolumen med 50% falder den fysiologiske hæmoglobin hos gravide. Uden tilstrækkeligt jerntilskud risikerer kvinder med lave jerndepoter jernmangel og jernmangelanæmi i graviditeten. Jernmangel medfører en fysiologisk opregulering af DMT1, hvorved andre skadelige metaller som bly og cadmium optages i højere grad. Betydningen for den gravide og fosteret er endnu ikke klarlagt. Kvinder med jernmangel uden anæmi har en højere risiko for small for gestational age (SGA) men ikke præterm fødsel¹².

Hæmoglobin er ikke en sufficient prædiktor for jerndepotet, idet hæmoglobin først falder ved serum ferritin under 15 µg/L og nogle kvinder har fysiologisk lav hæmoglobin, men normale jerndepoter². Enkelte kvinder med hæmatologiske lidelser, som fx Thalassæmi, diagnosticeres mest sikkert ved normale jerndepoter (SF >30 µg/L). Ved mistanke om dette suppleres udredning med MCV, MCH, B12 og folat. Hæmoglobintype undersøges, hvis både MCH og MCV er lav. Desuden er 1,7% af den danske befolkning positive for de genetiske mutationer, der kan forårsage hereditær hæmokromatose, hvor jernbehandling fremskynder og forværrer kliniske symptomer, bl.a. kroniske ledsmerter og leversvigt¹³.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler ikke hæmoglobinopater eller andre anæmier på baggrund af B12- eller folatmangel.

Ved evaluering af parenteral jern angår dette kun intravenøst (IV) jern. Intramuskulær injektion af jern er ikke medtaget, da dette kan give bivirkninger i form af svie og misfarvninger af huden og ikke bruges i Danmark. Erythropoietin (EPO) (som blandt andet anvendes til medlemmer af Jehovas vidner) anvendes sjældent og er ikke medtaget i denne guideline. Der henvises til relevante guidelines om indikation for og behandling med EPO.

Tranfusion er ikke omfattet af denne guideline. Der henvises til Sundhedsstyrelsens ”Vejledning om blodtransfusion”¹⁴.

Håndtering af akut obstetrisk blødning er ikke omfattet af den aktuelle guideline – der henvises til DSOG guideline¹⁵

Litteratursøgningsmetode

Se Appendiks 2

Evidensgradering

Evidensens kvalitet – de fire niveauer

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

Høj ($\oplus\oplus\oplus\oplus$): Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$): Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav ($\oplus\oplus\ominus\ominus$): Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$): Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for $\uparrow\uparrow$: Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for \uparrow : Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓: Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓: Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis √: God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Emneopdelt gennemgang

Diagnostik og behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester

PICO 1. Skal man screene alle gravide i 1. trimester for jernmangel og/eller anæmi?

Anbefaling

Det er god praksis at screene med hæmoglobin og serum ferritin i første trimester.

Baggrund

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at gravide med symptomer på jernmangel eller anæmi undersøges med hæmoglobin og serum ferritin, men denne gruppe er svær at definere, da symptomerne er uspecifikke. Endvidere er det ikke muligt at forudse jernmangel i graviditeten alene baseret på

anamnesen ¹⁶. I Storbritannien anbefales en jernholdig diæt, og hæmoglobin kontrolleres i 2. trimester før en eventuel jernbehandling iværksættes ¹. Den svenske nationale guideline fra 2008 anbefaler screening med hæmoglobin og serum ferritin ved første graviditetsundersøgelse og anbefalingen om jerntilskud eller en evt. hæmatologisk udredning er baseret på resultat af screeningen ¹⁷. Rekommandationen fra US Preventive Services Task Force baseret på et omfattende og opdateret systematisk review fra 2015 konkluderer, at der ikke foreligger studier omhandlende fordele eller ulemper/skader ved screening for jernmangel/jernmangelanæmi, og man har derfor frafaldet den tidligere anbefaling om screening ¹⁸.

Litteratur

Ved gennemlæsning af summaries og relevante abstracts fandtes ingen data om screening for anæmi i første trimester. Dette fund er i overensstemmelse med US Task Forces systematiske review fra 2015 ¹⁹.

Gennemgang af evidens

Da det ikke har været muligt at bruge GRADE, er anbefalingen baseret på informationer ekstrapoleret fra studier med andre formål. Anbefalingen er derfor baseret på fysiologisk forståelse og ekspertudtalelser.

Vi har valideret internationale guidelines med AGREE II. Guidelines er valgt ud, hvis populationen delvist kan sammenlignes med danske kvinder og metoden er angivet. (Se Appendiks 2/Søgestrategi for PICO 1-2/Bilag 4).

UK-guidelinen fra 2012 for håndtering af jernmangel i graviditet kommer med klare rekommandationer ¹. De fleste anbefalinger er dog baseret på ekspertudtalelser/konsensus-beslutninger. Den får derfor en lav score i "Rigour of Development", primært fordi metoden for udformning af rekommandationerne ikke fremgår og sammenhængen mellem foreliggende evidens/mangel derpå og de angivne rekommandationer er uklare.

US Preventive Services Task Force Recommendation statement fra 2015 får en bedre "Rigour of Development score". Der er ingen rekommandationer, men metoden og resultaterne er transparente og kan findes i det tilhørende systematiske review.

WHO's "Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women" fra 2012 er metodologisk stærk og den eneste der bruger GRADE. Dog undersøger de ikke screening men kun jerntilskud. Rekommandationerne er uklare og populationen er svær at ekstrapolere til vores forhold, da den omfatter forskning baseret på befolkninger med dårlige ernæringsvilkår og endemiske malariaområder.

Rekommandationer

Der foreligger ikke evidens hverken for eller imod screening for jernmangel og/eller jernmangelanæmi i 1. trimester. På baggrund af de bivirkninger, der er forbundet med oralt jernindtag, må screening med hæmoglobin og serum ferritin være optimal for at individualisere jernbehandling i graviditeten og imødekomme det fysiologiske behov samt for at forhindre bivirkninger ved overbehandling ved sufficente jerndepoter. For vejledning i individualiseret jernbehandling baseret på screening med hæmoglobin og serum ferritin se Appendiks 5/Flowchart.

Behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester

PICO 2. SKAL ALLE GRAVIDE FRA 1. TRIMESTER BEHANDLES MED PROFYLAKTISK JERN?

Anbefaling

Der er svag/betinget anbefaling imod rutinemæssig behandling med jern til alle gravide fra første trimester (betinget af at rekommandation 1 følges).

Baggrund

Milman et al har vist, at tilskud på 40 mg dagligt er tilstrækkeligt til at forebygge jernmangel i 90% af tilfældene og jernmangelanæmi i 95%. Studiet viste ingen fordel ved at øge dosis til 60 eller 80 mg. Stratificering i to grupper med serum ferritin niveau \leq 30 µg/L viste en ikke-signifikant effekt ved at øge dosis^{3;9}. På baggrund af denne artikel anbefaler SST profylakse med 40-50 mg jern dagligt fra GA 10 uger eller senest GA 18 uger og kun screening med hæmoglobin og serum ferritin, såfremt egen læge finder det indiceret²⁰. 15% af gravide kvinder har dog SF > 70 µg/l og behøver ikke jerntilskud. Når de tager standard profylakse risikerer de lavere absorption af zink, magnesium og skade på tarmmucosa pga. frie radikaler, der dannes ved jernoverskud^{21;22}.

Derudover viser et nyligt RCT, at kvinder med Hb > 8,2 mmol/l, der tager profylaktisk jern, har signifikant øget risiko for gestationel hypertension og SGA hos børnene²³.

Litteratur

To RCT'er, to systematiske reviews.

Gennemgang af evidens

I STRIDE-studiet er det vist, at kendskab til jernstatus fremmer compliance i forhold til at tage anbefalet jerntilskud ²⁴.

I to systematiske review samt et mindre RCT fra 2015 findes der ingen signifikante bivirkninger af profylaktisk behandling sammenlignet med placebo. De gastrointestinale bivirkninger anses for ikke- alvorlige og forbigående ^{6;19;25}. I Cochranereviewet fra 2015 er der en GRADE-vurdering på 11 studier, og de finder en ikke-signifikant øget risiko for bivirkninger (hvilke som helst, men primært gastrointestinale) men meget lav "quality of evidence" grundet heterogene studier, studier med designmæssige begrænsninger og brede konfidensintervaller. For SOF-tabel fra Cochrane review af Peña-Rosas et al. se appendiks 3/PICO 2 ⁶.

Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester

PICO 3. Bør gravide kvinder i andet eller tredje trimester, med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L, tilbydes supplerende undersøgelse med ferritin forud for behandling med jern?

Anbefaling

Det er god praksis at tilbyde gravide kvinder i anden eller tredje trimester med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L supplerende blodprøve med ferritin forud for behandling med jern.

Baggrund

Hos ikke-gravide kvinder mellem 20 og 30 år har 42% lav jernstatus (SF 15-30 µg/L), 10% har jernmangel (SF <15 µg/L) og 4% har jernmangelanæmi (hæmoglobin <7,4 mmol/L og SF <15 µg/L) ²⁶. Allerede inden en graviditet har over halvdelen af kvinderne således lav jernstatus. Arbejdsgruppen har ønsket at undersøge evidensgrundlaget for diagnostik af jernmangel med og uden anæmi hos gravide kvinder i andet og tredje trimester mhp., om det er muligt at individualisere behandlingen med den mindst mulige effektive dosis. Derfor er diagnostik af jernmangelanæmi i graviditeten af stor interesse.

Litteratur

Guidelines, systematiske reviews og primære studier.

Gennemgang af evidens

Der blev ved gennemgang af litteraturen, herunder eksisterende guidelines, systematiske reviews og primære studier ikke fundet evidens, som kunne besvare de fokuserede spørgsmål (Appendiks 2/Søgestrategi PICO 3-6/Bilag 1). Flere guidelines besvarer nogle af vores PICO spørgsmål, men scorer lavt i AGREE-II vurderingerne pga. manglende transparens (Appendiks 2/Søgestrategi PICO 3-6/Bilag 2+3). Cantor et al., som tillægges stor tiltro jævnfør AMSTAR-vurderingen (Appendiks 2/ Søgestrategi PICO 3-6/Bilag 4), finder i deres systematiske review ingen studier omhandlende diagnostik eller screening for anæmi i graviditeten ¹⁹.

Vi har forholdt os til den tilgrundliggende litteratur, der primært undersøger behandling af anæmi vs. placebo, hvorved vi kan se konsekvensen af anæmi hvis den er ubehandlet ^{6;19;27;28}. På baggrund af den manglende evidens vedrørende diagnostik og anæmi er det kun muligt at udarbejde anbefalinger, der bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Rekommandationer

Mange gravide i andet og tredje trimester har anæmi, og det er derfor ønskeligt at karakterisere anæmien ved at supplere med måling af ferritin og derved individualisere behandlingen.

Overvejelser vedrørende PICO 3	
Bør gravide kvinder i 2. eller 3. trimester, med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L tilbydes undersøgelse med supplerende blodprøver forud for behandling med jern?	
Population: Gravide kvinder i 2. og 3. trimester med fund af hæmoglobin <6,5 mmol/L	
Intervention: Ferritin forud for behandling med jern.	
Comparison: Behandling af jern.	
Outcome: ID, IDA, IUGR, SGA, præterm fødsel, Symptomer på anæmi (træthed, hjertebanken, susen for ørerne)	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer
Balancen mellem gavnlige og skadelige	Det er arbejdsgruppens vurdering, at en blodprøve med måling af ferritin ved anæmi forud for jernbehandling, vil optimere behandlingen. Milman et al. understøtter dette, idet der tilrådes at måle ferritin tidligt i graviditeten, når der

effekter	<p>er konstateret anæmi, sådan at behandlingen kan optimeres⁹. Coad et al. anbefaler, at hæmoglobin ikke skal stå alene, men må suppleres med serum ferritin²⁹.</p> <p>Målingen af ferritin ved anæmi vil gøre det muligt, at individualisere behandlingen, og øge jerntilskuddet hos de kvinder, der har lave ferritindepoter. Dermed forbedres hæmatologiske outcomes, såsom højere hæmoglobin og ferritin.</p> <p>Anæmi har vist at være associeret med præterme fødsler og væksthæmning hos fosteret. Vi formoder derfor, at en optimal behandling vil mindske antallet af netop disse events.</p> <p>En ulempe for kvinderne er, at de skal have taget en ekstra blodprøve.</p>
Værdier og præferencer	<p>Gravide kvinder er interesserede i at finde forklaringen på deres lave blodprocent, og de ønsker at optimere behandlingen af anæmien, således graviditeten går bedst muligt. Samtidig har de et ønske om at modvirke symptomer på anæmi. Arbejdsgruppen vurderer således, at langt de fleste kvinder vil modtage tilbuddet om en ekstra blodprøve, og hvis nødvendigt, modtage en behandling.</p> <p>Kvinderne skal føle det giver mening, da de påføres en ekstra bekymring og en tidsmæssig gene.</p>
Andre overvejelser	<p>Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er klinisk erfaring for, at mange gravide kvinder i andet og tredje trimester har anæmi, og det er derfor ønskeligt at karakterisere anæmien nærmere og individualisere behandlingen. Instruksen bør varetages af sundhedsprofessionelle med specialviden inden for obstetrik.</p>

PICO 4. Bør alle gravide kvinder i anden og tredje trimester tilbydes en undersøgelse af deres hæmoglobin og ferritin?

Anbefaling

Det er god praksis at individualisere screening for jernmangel, med eller uden anæmi, hos gravide kvinder omkring gestationsalder 28 uger, således at man undersøger kvinder, der er i øget risiko for anæmi.

Baggrund

Gravide kvinder med tidligere anæmi, flerfoldsgravide, mindre end et år siden sidste graviditet, vegetarer, kvinder med tarmsygdom, gastric bypass opererede eller menorrhagi har øget risiko for anæmi.

Litteratur

Der blev ved gennemgang af litteraturen, herunder eksisterende guidelines, systematiske reviews og primære studier ikke fundet evidens, som kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

Gennemgang af evidens

Cantor et al. (US Task Force systematic review 2015) skriver, at screening for jernmangelanæmi kan medføre tidlig diagnostik og dermed tidligere behandling, der kan forebygge negative konsekvenser af anæmi¹⁹. De kan dog ikke finde studier, der svarer dette spørgsmål specifikt. De finder evidens for, at behandling af anæmi bedrer hæmatologisk udkomme for mater, men ingen signifikant effekt på neonatalt udkomme. Cochrane's review fra 2015 finder evidens for, at behandling af anæmi reducerer forekomsten af small for gestational age (SGA), præterm fødsel samt øget fostervægt ved fødslen⁶. Haider et al. finder evidens for, at behandling af anæmi bedrer neonatalt udkomme med reduktion i IUGR samt lineær sammenhæng mellem stigning i hæmoglobin og vægtøgning hos fosteret²⁸.

WHO guideline finder moderat evidens for reduktion i lav fødselsvægt ved behandling med jern sammenlignet med placebo³⁰.

Rekommandationer

På baggrund af litteraturen konkluderes, at da behandling af anæmi mindsker dårligt udkomme for barnet, er screening for anæmi vigtig. Gravide kvinder med øget risiko for anæmi bør derfor tilbydes screening med hæmoglobin og ferritin i GA 28. Dette kan med fordel gøres hos egen læge i forbindelse med 2. svangerundersøgelse i uge 28, alternativt i forbindelse med et eventuelt kontrolforløb i svangerafdeling.

Overvejelser vedrørende PICO 4	
Bør alle gravide kvinder i anden og tredje trimester tilbydes en undersøgelse af deres hæmoglobin og ferritin?	
Population: Alle gravide i 2. og 3. trimester	
Intervention: Undersøgelse af hæmoglobin og ferritin i blodprøve hos den gravide i gestationsalder (GA) 28	
Comparison: Ingen screening	
Outcome: ID, IDA, IUGR, præterm fødsel, træthed, Andre symptomer på anæmi	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Vi formoder, at flere gravide kvinder med anæmi, vil blive diagnosticeret, hvilket giver mulighed for sufficient behandling af disse kvinder og dermed reduktion i anæmi symptomer. Der er ingen skadelige virkninger ved interventionen, men der vil være tale om en ekstra blodprøve for kvinden.
Værdier og præferencer	De gravide kvinder er interesserede i at undgå følgevirkninger af jernmangel anæmi og vi vurderer således, at langt de fleste kvinder vil tage imod tilbuddet om at få taget en blodprøve i GA 28.
Andre overvejelser	Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er klinisk erfaring for at en del kvinder får diagnosticeret jernmangel anæmi i andet og tredje trimester på trods af anbefaling af profylaktisk jernbehandling i Danmark. På baggrund af dette, samt at der er evidens for behandling af anæmi bedrer fødselsoutcome og hæmatologisk outcome, bør kvinder i høj risiko for at udvikle anæmi i graviditeten tilbydes screening med måling af hæmoglobin og ferritin i GA 28.

PICO 5. Bør alle gravide kvinder i andet eller tredje trimester tilbydes kontrol med hæmoglobin og, ferritin når i behandling for jernmangel?

Anbefaling

- a. Det er god praksis at kontrollere hæmoglobin og ferritin hos gravide kvinder i andet eller tredje trimester 2-4 uger efter opstart af behandling for jernmangel, med eller uden anæmi.
- b. Ved behandlingsrespons og fravær af anæmisymptomer er det god praksis at kontrollere hæmoglobin og ferritin hver 8. uge resten af graviditeten.

Baggrund

Hæmoglobin ikke er en sufficient prædiktor for jerndepotet². Gruppen har ønsket at belyse hvilke blodprøver, man som minimum bør kontrollere, hvis der opstartes behandling for jernmangel.

Litteratur

Guidelines, systematiske reviews, RCT'er og case-control studier.

Gennemgang af evidens

Der blev ved gennemgang af litteraturen, herunder eksisterende guidelines, systematiske reviews og primære studier ikke fundet evidens, som kunne besvare det fokuserede spørgsmål. (Appendiks 2 – Søgestrategi PICO 3-6 - Bilag 1)

Rekommandationer

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er klinisk erfaring for, at en del kvinder ikke opnår tilstrækkelig effekt af den først iværksatte jernbehandling, og derfor anbefales kontrol af behandlingen med måling af hæmoglobin og ferritin. Blodprøvekontrol kan foregå hos egen læge eller i obstetrisk regi, afhængig af hvor behandlingen er startet.

Overvejelser vedrørende PICO 5	
Bør alle gravide kvinder i andet eller tredje trimester tilbydes kontrol med hæmoglobin og ferritin når i behandling for jernmangel?	
Population: Gravide kvinder i 2. og 3. trimester i behandling for jernmangel med eller uden anæmi	
Intervention: Kontrol med hæmoglobin, MCV og ferritin hver 2-4 uge indtil normalisering	
Comparison: Ingen kontrol	
Outcome: ID, IDA, Compliance	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Ved at kontrollere hæmoglobin og ferritin hos gravide kvinder i andet og tredje trimester, i behandling for jernmangel med og uden anæmi, sikres at der er behandlingseffekt af jerntilskud. I en UK guideline anbefales ligeledes kontrol af hæmoglobin to uger efter opstart af behandling. Samtidig formoder vi i arbejdsgruppen at en blodprøvekontrol 2-4 uger efter opstart af behandling og hver 8. uge i resten af graviditeten er med til at øge compliance hos kvinderne. Da jernmangel og anæmi har vist at medføre præterm fødsel og IUGR, formodes risikoen for disse outcomes reduceret hos velbehandlede gravide kvinder. Det vil medføre ulempe for de gravide kvinder i form af ekstra blodprøve og besøg hos lægen.
Værdier og præferencer	De gravide kvinder er interesserede i at undgå følgevirkningerne af jernmangel med og uden anæmi, og derfor vurderer arbejdsgruppen at, kvinderne vil modtage tilbuddet om kontrol af hæmoglobin og ferritin i resten af graviditeten.
Andre overvejelser	Instruktionen bør varetages af sundhedsprofessionelle med specialviden i obstetrik eller hos almen praktiserende læge.

PICO 6. BØR ALLE GRAVIDE KVINDER MED JERNMANGELANÆMI TILBYDES EN TILVÆKSTSKANNING I GESTATIONSUGE 28?

Anbefaling

Det er god praksis at tilbyde alle gravide kvinder med hæmoglobin <5,3 mmol/L en tilvækstscanning i gestationsalder 28 uger.

Baggrund

Gravide med svær jernmangel anæmi har en højere forekomst af fostre med IUGR/SGA samt borderline IUGR, hvilket understøttes af de systematiske reviews, der finder et bedret fødselsudkomme ved behandling af anæmi ^{6,31}. Cut-off værdien på hæmoglobin under 5,3 mmol/L for svær anæmi er baseret på Steer et al's store retrospektive kohorte undersøgelse fra 1995, hvor de finder øget forekomst af små børn <2500 gram samt præterm fødsel ved hæmoglobin under 5,3 mmol/L ³². Der er ikke fundet sammenhæng for let anæmi og væksthæmning hvorfor problemstillingen kun angår svær anæmi.

Litteratur

Der blev ved gennemgang af litteraturen, herunder eksisterende guidelines, systematiske reviews og primære studier ikke fundet evidens, som kunne besvare det fokuserede spørgsmål (Appendiks 2/Søgestrategi PICO 3-6/Bilag 1).

Gennemgang af evidens

Cochrane-reviewet fra 2015 finder evidens for, at behandling af anæmi reducerer forekomsten af SGA, præterm fødsel samt øget fostervægt ved fødslen ⁶. Haider et al finder evidens for, at behandling af anæmi bedrer neonatalt udkomme med reduktion i IUGR samt lineær sammenhæng mellem stigning i hæmoglobin og vægtøgning hos fosteret ²⁸.

WHO-guidelinen finder moderat evidens for reduktion i lav fødselsvægt ved behandling med jern sammenlignet med placebo. Imdad et al finder i deres reviews fra 2012 ligeledes en signifikant reduktion i incidensen af lav fødselsvægt ved behandling af anæmi ³¹.

Rekommandationer

Da svær anæmi muligvis kan sidestilles med andre tilstande, der kan resultere i væksthæmning som resultat af nedsat ernæring over placenta, finder vi, at det er god praksis at tilbyde alle gravide kvinder med hæmoglobin <5,3 mmol/L en tilvækstscanning i graviditeten. Det antages, at

gravide med svær anæmi i 2. og 3. trimester, har haft anæmi allerede fra starten fra graviditeten, hvorfor tilvækstscanning anbefales udført i GA 28 uger, for derved at kunne initialisere optimal behandling og tilbyde relevant overvågning af og evt. planlægge forløsning ved svær væksthæmning –for håndtering af SGA henvises til den obstetriske guideline ”IUGR” fra 2014.

Overvejelser vedrørende PICO 6	
Bør alle gravide kvinder med jernmangelanæmi tilbydes en tilvækstscanning i gestationsalder 28 uger? Population: Gravide kvinder i GA 28 Intervention: Undersøgelse for væksthæmning i GA 28 Comparison: Ingen rutinemæssig tilvækstscanning Outcome: IUGR, neonatal morbiditet, neonatal mortalitet, SGA	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Det er arbejdsgruppens vurdering, at tilvækstscanning i GA 28 blandt kvinder med svær anæmi/eller tidligere svær anæmi i aktuelle graviditet, vil medvirke til at bedre det neonatale outcome, idet vi har mulighed for at detektere de fostre, der er IUGR/SGA eller borderline IUGR. En ulempe er en ekstra scanning, hvilket kan være en tidsmæssig og følelsesmæssig belastning for kvinden, samt en logistisk udfordring for afdelingen, der skal udføre scanningen, samt den lægelige opfølgning.
Værdier og præferencer	De gravide kvinder er interesserede i at undgå følgevirkninger af jernmangelanæmi og vi vurderer således at langt de fleste kvinder vil modtage tilbuddet om at få tilbudt en tilvækstscanning i GA 28.
Andre overvejelser	Der er ingen særlige praktiske råd eller overvejelser

Behandling af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester

PICO 7. Skal gravide i 2. og 3. trimester med lav ferritin uden anæmi behandles med jern?

Anbefaling

Det er god praksis at anbefale kvinder med lav ferritin i andet og tredje trimester profylaktisk oral jern i graviditeten.

Baggrund

Danske kvinder indtager for lidt jern i graviditeten i forhold til det øgede behov, graviditeten medfører. Sundhedsstyrelsen anbefaler på den baggrund indtag af oral jern (40-50 mg/dag fra GA uge 10) som supplement til jernindholdet i kosten. Gravide kvinder, som ikke indtager jern, har i 50% af tilfældene jernmangel og 21% jernmangelanæmi. Kun 20% behøver ikke jerntilskud ³.

Litteratur

Der blev ved gennemgang af litteraturen fundet en guideline, der besvarede vores spørgsmål.

Gennemgang af evidens

Anbefalingerne i guideline fra British Society of Hematology er baseret på konsensus og er således ikke et systematisk review eller GRADE-baseret. De anbefaler, at ikke-anæmiske kvinder, som er i øget risiko for jernmangelanæmi, skal have undersøgt deres niveau af serum ferritin tidligt i graviditeten og tilbydes oral jerntilskud ved serum ferritin <30 µg/l ¹.

Rekommandationer

Da jernmangel tager tid at behandle, bør man iværksætte jernhandling, når det konstateres, mhp. at forebygge jernmangelanæmi.

Resume af evidens: Ingen sikker forskel i outcome efter jernbehandling til kvinder med lav ferritin (UK-British Society of Hematology).

Overvejelser vedrørende PICO 7	
Skal gravide med lav ferritin uden anæmi behandles med jern? Population: Gravide med ferritin <30 µg/L med Hb >6,5 mmol/l Intervention: Jernbehandling, oral eller parenteral Comparison: Placebo/ingen behandling Outcome: IDA, præterm fødsel, fødselsvægt, bivirkninger	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Pro: Optimere behandlingen af kvinder med lav ferritin og dermed bedre udkomme. En optimal behandling formodes at mindske antallet af præterme fødsler, væksthæmning hos fosteret og jernmangel i barnets første levemåneder. Con: Bivirkninger ved oral jernbehandling (obstipation, utilpashed og dyspepsi)

Værdier og præferencer	Ønske om at optimere behandlingen, således graviditeten går bedst muligt. Ønske om at modvirke symptomer på anæmi. Vi oplever langt de fleste kvinder ønsker at vide om behandlingen er nødvendig. En præference kan være at kvinderne kan synes det er en ekstra bekymring, en gene og en økonomisk byrde.
Andre overvejelser	Behandlingen bør iværksættes af sundhedsprofessionelle. Sundhedsstyrelsen anbefaler profylaktisk jern, og ved lav ferritin bør denne anbefaling særligt følges.

PICO 8. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI I ANDET ELLER TREDJE TRIMESTER BEHANDLES MED ORAL JERN?

Anbefaling

Det er god praksis at behandle gravide kvinder med anæmi (hæmoglobin <6,5 mmol/l) i andet eller tredje trimester med oral jern.

Baggrund

Vi ønskede at belyse om det betyder noget for maternel og perinatalt udkomme (bedres det) hvis man behandler kvinder med anæmi i 2. og 3. trimester med oral jern.

Litteratur

Et Cochrane-review fra 2011 samt en UK-guideline fra 2012.

Gennemgang af evidens

Ved gennemgang af eksisterende guidelines er enkelte gennemset og vurderet men ikke fundet egnet, da søgestrategi mm. ikke fremgår³³. Stort set alle disse guidelines baserer sig på ekspertrekommandationer eller konsensusanbefalinger uden angivelse af referencer. Der refereres i disse guidelines til et Cochrane-review fra 2001, der siden er opdateret ikke mindre end 2 gange. Den eneste guideline, der er fundet relevant, er ”UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy”¹.

Cochrane har fundet 3 RCT'er involverende 266 kvinder: et meget gammelt, hvor der er set på bivirkninger, og to andre, der har set på hæmoglobin ved endt behandling. Se figurer herunder³⁴⁻³⁶. Data fra det ene RCT viste at de 125 kvinder, der fik jern (ferrosulfat), havde lavere risiko for anæmi i 2. trimester (RR 0,38; 95% CI 0,26-0,55)³⁴. I gruppen, der fik jern, var middelhæmoglobinniveau højere (MD 1,34; 95% CI

0,27-2,41)^{34;35}. Begge studier havde individuelle signifikante forskelle favoriserende oral jernbehandling. De viste også at middel serum ferritin var højere hos kvinder, der fik jern (MD 0,70; 95% CI 0,52-0,88; et CT, 125 kvinder; Analysis 1.3). I det andet RCT fandt man en trend mod øget ”adverse effects” (kvalme, opkast, obstipation, abdominalsmerter)³⁵, men tallene var for små til at være signifikante (11/51 kvinder med ”adverse effects”). Der blev ikke fundet andre relevante forskelle i kliniske udkomme, hvorfor det ikke er muligt at sige noget sikkert om effekt på maternel og neonatalt udkomme. Et RCT vurderede udkomme i 2.trimester og det er uklart, hvad kvindernes hæmoglobin var i resten af graviditeten³⁴. Der blev ikke udført hæmatologisk laboratorisk vurdering ved fødsel.

Den eneste guideline, der fremstår relevant (og er passende AGREE-graderet) er UK guidelinen fra 2012¹. Der anbefales, at kvinder med hæmoglobin <6,5 mmol/L efter GA 12 uger skal tilbydes oral jern, medmindre de har en kendt hæmoglobinopati. Behandling anbefales startet med det samme, og der anbefales kontrol af hæmoglobin efter 2 uger.

Rekommandationer

På trods af at der ikke er dokumenterede effekter på neonatalt udkomme, anses det for god klinisk praksis at sikre relevant jernbehandling hvis der konstateret anæmi. Den anbefaling skal ses i lyset af lave omkostninger ved behandling og ingen alvorlige bivirkninger.

Overvejelser vedrørende PICO 8	
Skal gravide med anæmi i andet eller tredje trimester behandles med oral jern? Population: patients with anemia in pregnancy Intervention: Oral iron Comparison: Placebo Outcome: se <i>GRADE-tabel ovenfor</i>	
Kvaliteten af evidensen	Der findes nogen evidens for anbefalingen, dog vurderes det ikke til at være i en kvalitet, der kan give andet en "god klinisk praksis"-anbefaling.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Pro: Optimere behandlingen af kvinder med jernmangel anæmi og dermed bedre outcome. En optimal behandling formodes at mindske antallet af præterme fødsler, væksthæmning hos fosteret og jernmangel i barnets første levemåneder. Con: Bivirkninger ved oral jernbehandling (obstipation, utilpashed og dyspepsi)
Værdier og præferencer	Ønske om at optimere behandlingen, således graviditeten går bedst muligt. Ønske om at modvirke symptomer på

	anæmi. Det skal give mening. Vi oplever langt de fleste kvinder ønsker at vide om behandlingen er nødvendig. En præference kan være at kvinderne kan synes det er en ekstra bekymring, en gene og en økonomisk byrde.
Andre overvejelser	Behandlingen bør iværksættes af sundhedsprofessionelle.

PCIO 9. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI I AMDET ELLER TREDJE TRIMESTER BEHANDLES MED ORAL ELLER IV JERN?

Anbefaling

Der er svag/betinget anbefaling for IV jern frem for oral jern, hvis kvinden har svært ved at optage oral jern eller har svære gastrointestinale bivirkninger.

Baggrund

Da compliance kan afhænge af bivirkninger og da ikke alle kan optage jern, kan der være behov for alternative administrationsruter.

Litteratur

Vi fandt en guideline, et Cochrane-review med 5 RCT'er og 321 kvinder og et GRADE-baseret systematisk review med 6 studier og 576 kvinder, der besvarede vores spørgsmål.

Gennemgang af evidens

UK-guidelinen anbefaler parenteral behandling, når der er non-compliance eller malabsorption¹. Cochrane-reviewet konkluderede, at der ikke var evidens for hvornår eller hvordan anæmi i graviditeten skulle behandles. Således heller ikke om hvornår der skal gives parenteral behandling frem for oral behandling²⁷. Shi-reviewet konkluderede, at gravide, der ikke kan tolerere GI-bivirkninger ved oral behandling, eller som har brug for hurtig korrektion af jerndepoterne, med fordel kan skiftes til parenteral behandling³⁷. Angående bivirkninger, så var der rapporteret primært GI-bivirkninger. Ingen af studierne oplevede allergiske reaktioner.

Rekommandationer:

Der er ikke fundet alvorlige bivirkninger ved IV jern. Produktet er dog omkostningsbelagt og behandling bør altid overvejes nøje og tilegnes patienter, der ikke har effekt af eller kan tage oralt jern.

Overvejelser vedrørende PICO 9	
Skal gravide med anæmi i andet eller tredje trimester behandles med oral eller IV jern? Patient or population: patients with anemia in second and third trimester Intervention: intravenous iron Comparison: oral iron Outcome: se <i>GRADE-tabel ovenfor</i> .	
Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten er meget lav til moderat. Et outcome er kun belyst i et enkelt studie, hvor der ikke fandtes nogle events og er således svært at estimere (præterm fødsel).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Pro: Der er formentlig en bedre effekt af parenteral jern. Man kan være bekymret for allergiske reaktioner, som dog slet ikke var forekommende i nogen af de inkluderede studier. På den anden side er IV jern dyrt. Con: undgå oralbivirkninger
Værdier og præferencer	Man kunne forestille sig, at kvinderne hellere ville indtage oralt jern end parenteralt, der jo er forbundet med anlæggelse af perkutan venekateter. Dog ikke belyst i studierne.
Andre overvejelser	Oral jern må stadig betragtes som værende first-line treatment. Behandlingen bør varetages af sundhedsprofessionelle med speciale funktion. Det bør foreligge en instruks for dette.

PICO 10. SKAL GRAVIDE MED ANÆMI TRODS ORAL JERN SKIFTES TIL IV JERN?

Anbefaling

Det er god praksis at tilbyde kvinder, som ikke responderer på oral behandling, parenteral behandling.

Baggrund

Behovet for jern til erythropoiesen stiger ved højere gestationsalder³⁸. Oral jern er normalt førstevalgsbehandling, men absorptionen vil være størst i de første to uger af behandlingen, hvorefter effekten falder. Dette kan skyldes GI-bivirkninger, dårlig compliance eller nedsat absorption i tarmen. Derfor kunne man forestille sig, at et skift til parenteral jern ville give bedre udkomme.

Litteratur

Studier af gravide, der har taget oral jern forud for skift til IV jern, dvs. behandlingssvigt af oral jern. Der blev ved gennemgang af litteraturen, fundet en guideline (UK- British Society of Hematology).

Gennemgang af evidens

The British Society of Hematology (UK) anbefaler, at parenteral jern bør overvejes fra og med 2. trimester hos kvinder med erkendt jernmangel, som ikke responderer på oral behandling ¹. Hæmoglobinkoncentrationen bør stige med 20 g/l (~1,24 mmol/L) over 3-4 uger. Dog skal udgangsværdien af hæmoglobin og jernstatus, tab gennem tarmen, jernabsorption, infektion, nyresvigt og mangel på næringsstoffer medindregnes i vurderingen af graden af stigning i hæmoglobin. Compliance og intolerance overfor orale jernpræparater kan også nedsætte effekten, da jernsalte kan give kvalme og dyspepsi. Forsøg med mest effektive dosis uden bivirkninger kan blive nødvendigt.

Rekommandationer

Kvinder, der ikke responderer på jernbehandling efter første trimester bør anbefales IV jern. Der er i anbefalingen lagt vægt på, at der er klinisk erfaring for, at jernbehandling kan forebygge antallet af børn med lav fødselsvægt og for tidlig fødsel.

Resume af evidens

Ingen sikker forskel i udkomme efter skift fra oral til IV jernbehandling. (UK-British Society of Hematology).

Overvejelser vedrørende PICO 10	
Skal gravide med anæmi trods oral jern skiftes til IV jern? Population: Gravide med Hb <10.5g/dl trods oral jern i behandlingsdosis Intervention: Jernbehandling (parenteral) Comparison: Oral behandling	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Pro: Optimere behandlingen af kvinder med lav hæmoglobin og dermed bedre outcome. En optimal behandling formodes at mindske antallet af præterme fødsler, væksthæmning hos fosteret og jernmangel i barnets første levemåneder. Con: Bivirkninger ved parenteral jernbehandling (allergiske reaktioner)

Værdier og præferencer	Ønske om at optimere behandlingen, således graviditeten går bedst muligt. Ønske om at modvirke symptomer på anæmi. Vi oplever langt de fleste kvinder ønsker at vide om de får den mest optimale behandling. En præference kan være at kvinderne kan synes det er en ekstra bekymring, en gene og en tidsmæssig byrde.
Andre overvejelser	Behandlingen bør varetages af sundhedsprofessionelle med speciale funktion. Det bør foreligge en instruks for dette.

PICO 11. SKAL GRAVIDE I 3. TRIMESTER (>36 UGER) MED SVÆR ANÆMI (<4,3 MMOL/L) OG FERRITIN <15 µG/L BEHANDLES INDEN FØDSLEN MED IV JERN I STEDET FOR ORAL JERN

Anbefaling

Det er god praksis at behandle gravide kvinder med svær anæmi (hæmoglobin <4,3 mmol/l) i tredje trimester med IV jern.

Baggrund

Svær anæmi kan have alvorlige konsekvenser for foster (IUGR og præterm fødsel) og den gravide kvinde (postpartum blødning (PPH), post partum anæmi, transfusion) ^{32;39-41}. I 3. trimester er der for kort tid til terminen til at afvente effekt af oral jern.

Litteratur

Der blev ved gennemgang af litteraturen, fundet en guideline (UK- British Society of Hematology), der besvarede vores spørgsmål og et Cochrane review

Gennemgang af evidens

UK -guideline (British Society of Hematology) er ikke systematisk eller GRADE-baseret, mere konsensus ¹. De anbefaler, at gravide med jernmangelanæmi, der ikke responderer på eller får bivirkninger af oral jern, skiftes til intravenøs behandling. I Cochrane-reviewet fra 2011 findes ingen sikker rekommandation vedrørende anbefaling af behandlingsmodalitet, men hæmoglobin vil stige hurtigere ved IV end oral jern ²⁷. Der er for insufficente data i Cochrane-reviewet til at kunne dokumentere effekten på føtal og maternel udkomme samt sikkerheden i behandlingen. IV jern øger hæmoglobin hurtigere en oral jern og opbygger jerndepoter hurtigere sammenlignet med oral terapi [1]. Det har også vist at der ved IV jern er mindre transfusionskrav postpartum.

Rekommandationer

Post partum blødning er en hyppig komplikation til graviditet. Korrektio forud for fødsel ved svær jernmangelanæmi kan have stor betydning for rekonvalescens ved eventuel større postpartum blødning. Behandling med IV jern ved nyopdaget svær anæmi eller behandlingssvigt ved oral jern sent i 3. trimester er god praksis og bør foretrækkes frem for transfusion.

Overvejelser vedrørende PICO 11	
Should pregnant women in 3rd trimester (>36 GA) with severe anaemia (Hb <70 g/L) and ferritin <15 µg/L be treated with iv iron instead of oral iron.	
Population: Severe anaemia (Hb < 70 g/L) and ferritin < 15 µg/L after GA 36	
Intervention: parenteral (IV) jern	
Comparison: oral iron	
Outcome: Preterm birth, birthweight, anaemia at term	
Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Pro: Optimere behandlingen af kvinder med lav hæmoglobin i 3.trimester og dermed mindske transfusionsbehov i puerperiet. En optimal behandling formodes at mindske antallet af præterme fødsler. Con: Bivirkninger ved IV jernbehandling (allergi, tidskrævende, dyrt)
Værdier og præferencer	Ønske om at optimere behandlingen, således graviditeten går bedst muligt. Ønske om at modvirke symptomer på anæmi. Det skal give mening. Vi oplever langt de fleste kvinder ønsker at vide om behandlingen er nødvendig. En præference kan være at kvinderne kan synes det er en ekstra bekymring og en gene
Andre overvejelser	Behandlingen bør varetages af sundhedsprofessionelle og der bør foreligge en retningslinje for behandling. Der er for kort tid i 3. trimester til at afvente effekt af oral jern

Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet

PICO 12. BØR MAN SCREENE FOR ANÆMI VED POSTPARTUM BLØDNING?

Anbefaling

Det er god praksis ikke at screene for anæmi med hæmoglobin efter fødslen alene på grund af blodtab ≥ 500 ml og < 1000 ml. *Baggrund* Blodtab i forbindelse med fødsel på 250-400 ml anses for ”normal”¹¹. Postpartum blødning (PPH) defineres som blødning ≥ 500 ml inden for de første 24 timer efter fødsel⁴². Der er også et blodtab i forbindelse med involution af uterus og barselsflåd/lochia. Det aktuelle spørgsmål forholder sig ikke til omfanget heraf og heller ikke til betydningen for hæmoglobin og diagnosen postpartum jernmangel/anæmi. Post partum anæmi er forbundet med øget maternel mortalitet og morbiditet og er negativt associeret med faktorer af betydning for både mor og barn⁴³⁻⁴⁷. Blodtab i forbindelse med fødsel er en væsentlig risikofaktor⁴⁸.

Hæmoglobin-værdien efter fødsel påvirkes af en lang række faktorer⁴⁹, og grænseværdier i forhold til diagnosen postpartum anæmi bør referere til målinger blandt raske fødende, hvor både blodtab ved fødslen og jernstatus i graviditeten er kendt og indgår (operationelle hæmoglobinværdier). Langt de fleste publikationer forholder sig ikke til disse parametre. Det er formodentlig også baggrunden for en manglende konsensus om normalområdet for hæmoglobin efter fødsel og dermed diagnostik af postpartum jernmangel og/eller anæmi. World Health Organization (WHO) anbefaler Hb < 100 g/L $\approx < 6,2$ mmol/L som grænseværdi⁴⁹, og denne grænseværdi genfindes i mange publikationer, herunder 2 guidelines^{1;46}.

Litteratur

UK-guideline 2014¹. Sundhedsstyrelsens vejledning om blodtransfusion 2015¹⁴. Review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling⁴⁵.

Gennemgang af evidens

UK guidelines anbefaler Full Blood Count (FBC) indenfor 48 timer efter fødsel ved PPH¹.

I et ikke-systematisk review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling peger forfatterne på Hb og jernstatus som surrogat-markører for maternel livskvalitet postpartum⁴⁵. Der refereres til forfatterens egne erfaringer og ikke-publicerede data fra et follow-up af et RCT⁵⁰.

Rekommandationer

Der er ikke evidens for, at screening for anæmi alene på grund af blodtab ≥ 500 og < 1000 ml ved fødsel, har betydning for forekomst af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet og/eller for den relaterede maternelle og perinatale mortalitet eller morbiditet..

Overvejelser vedrørende PICO 12	
Bør man screene for anæmi ved PPH ≥ 500 og < 1000 ml?	
Kvaliteten af evidensen	God klinisk praksis. UK-guideline 2014 anbefaler "Full Blood Count" ¹ , men det er næppe nødvendigt i dansk sammenhæng.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der bruges få ml fuldblod til Hb-analyse, og det har næppe skadelig effekt. Relevansen af hver blodprøve må dog overvejes i forhold til den mængde blod, patienten derved mister.
Værdier og præferencer	Der er ikke konsensus om normalområdet for hæmoglobin efter fødsel og dermed diagnostik af jernmangel og/eller PP anæmi. World Health Organization (WHO) anbefaler Hb < 100 g/L $\approx < 6,2$ mmol/L som grænseværdi ⁴⁹ , og denne grænseværdi genfindes i mange publikationer, herunder 2 guidelines ^{1;46} .
Andre overvejelser	Hæmoglobin-værdien efter fødsel påvirkes af en lang række faktorer ⁵¹ , og der findes derfor ikke en absolut grænseværdi i forhold til diagnosen postpartum anæmi. Sundhedsstyrelsen anfører i deres vejledning om blodtransfusion: " <i>Grundet de særlige hæmodynamiske forhold efter fødslen med bl.a. gradvis normalisering af den gravides store plasmavolumen kan det kort tid efter fødslen være vanskeligt at vurdere et muligt transfusionsbehov ud fra hæmoglobinkoncentrationen. Hæmoglobinkoncentrationen hos kvinder, der har født, skal derfor udelukkende måles, når lægen overvejer blodtransfusion ud fra kliniske symptomer som besvimelse, ekstrem bleghed og konstant hovedpine mv. Blodtransfusion kan i disse tilfælde overvejes ved hæmoglobin under 4,3 mmol/l</i> ". Der er et også blodtab i forbindelse med involution af uterus og barselsflåd/lochia. Den aktuelle guideline forholder sig ikke til omfanget heraf og heller ikke til betydningen heraf for hæmoglobin og diagnosen postpartum jernmangel/anæmi.

PICO 13. BØR MAN SCREENE FOR JERNMANGEL VED POSTPARTUM BLØDNING?

Anbefaling

Det er god praksis ikke at screene for jernmangel alene på grund af blodtab ≥ 500 ml. *Baggrund*

Blodtab under fødslen er en væsentlig risikofaktor for jernmangel og anæmi postpartum⁴⁸. Andre risikofaktorer er inflammatoriske tarmsygdomme, lavt jernindtag i kosten og flergangsparitet. Jernmangel og anæmi er hyppigere blandt immigranter fra Mellem- og Fjernøsten, og de har også større hyppighed af hæmoglobinopatii samt folat- og B12-vitaminmangel. Fødende, der tidligere har fået foretaget en gastrisk

bypassoperation, er en lille men vigtig gruppe med høj risiko for postpartum jernmangel og anæmi. Et blodtab på 300 ml svarer til et jerntab på 130 mg. Et blodtab på mere end 400-500 ml tømmer kroppens jernreserver og kan derfor medføre længerevarende postpartum jernmangel/anæmi ⁴⁸.

Biomarkører for jern er vigtig for at kunne stille diagnosen jernmangel og bør indgå i undersøgelses-programmet (blodprøver) før eventuel behandling med jern.

Ferritin er biomarkør for kroppens jernreserver og dermed for jernstatus. Det inflammatoriske respons ved og efter fødslen medfører dog, at ferritin er en mindre pålidelig markør for postpartum jernmangel. Det kan derfor være en fordel at måle ferritinniveauet kort før fødslen. Lavt ferritinniveau er imidlertid altid udtryk for jernmangel, også kort efter en fødsel. Omkring to uger postpartum kan ferritinniveauet, som den vigtigste parameter, bruges til vurdering af jernstatus, mens serum-jernniveau, transferrinniveau, transferrinmætningsprocenten og S-soluble transferrinreceptor først bliver pålidelige flere uger postpartum.

Litteratur

UK-guideline 2014 ¹. Review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling ⁴⁵.

Gennemgang af evidens

I et ikke-systematisk review omhandlende oral versus intravenøs jern behandling peger forfatterne på hæmoglobin og jernstatus som surrogat-markører for maternel livskvalitet postpartum ⁴⁵. Der refereres til forfatterens egne erfaringer og ikke publicerede data fra et follow-up af et RCT ⁵⁰.

Rekommandationer

Det er ikke evidens for at screening for jernmangel ved skønnet blodtab ≥ 500 ml (PPH) har betydning for forekomst af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet og/eller for den relaterede maternelle og perinatale mortalitet eller morbiditet.

Overvejelser vedrørende PICO 13	
Bør man screene for jernmangel ved postpartum blødning ≥ 500 ml?	
Kvaliteten af evidensen	Der er ikke evidens for, at screening for jernmangel, hvis blodtabet er skønnet ≥ 500 ml (PPH), har betydning for forekomst af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der bruges få ml fuldblod til analyse af jernstatus, og det har næppe skadelig effekt. Relevansen af hver blodprøve må dog overvejes i forhold til den mængde blod, patienten derved mister.
Værdier og præferencer	Jernmangel defineres ved serum-ferritin <15 µg/L.
Andre overvejelser	Det inflammatoriske respons ved og lige efter fødslen medfører, at ferritin er en mindre pålidelig markør postpartum. Lav ferritin er imidlertid altid udtryk for jernmangel, også kort efter fødslen. Omkring 2 uger efter en fødsel kan ferritin som den vigtigste parameter bruges til vurdering af jernstatus, mens serum-jern, plasma-transferrin og transferrinmætningsprocenten samt serum soluble transferrinreceptor først bliver pålidelige flere uger postpartum.

PICO 14. HVORNÅR SKAL MAN UNDERSØGE FOR ANÆMI VED POSTPARTUM BLØDNING?

Anbefaling

Det er god praksis at undersøge for anæmi, hvis der er subjektive symptomer herpå (besvimelse, takykardi, ekstrem bleghed og/eller konstant hovedpine). *Baggrund*

Der er ikke konsensus om definitionen af postpartum anæmi. Lige efter fødslen forsvinder den graviditetsinducerede hæmodilution, hvilket medfører en relativ stigning i hæmoglobin. Ved god jernstatus og et blodtab ≤ 300 ml kan man derfor forvente en uændret eller let stigende hæmoglobin. Grænseværdier er således svære at forholde sig til, også fordi hæmoglobin afhænger af en lang række faktorer. I henhold til WHO er der tale om postpartum anæmi ved Hb <6,2 mmol/l ⁴⁹.

Der er ikke evidens for, at kontrol af hæmoglobinværdi, hvis blodtabet er skønnet ≥ 500 ml (PPH), i sig selv har betydning for forekomst af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet og/eller for den relaterede maternelle og perinatale mortalitet eller morbiditet.

Litteratur

Review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling ⁴⁵.

Gennemgang af evidens

I et ikke-systematisk review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling peger forfatterne på hæmoglobin og jernstatus som surrogat-markører for maternel livskvalitet postpartum ⁴⁵. Der refereres til forfatternes egne erfaringer og ikke publicerede data fra et follow-up af et RCT

50

Overvejelser vedrørende PICO 14	
Hvornår skal man kontrollere hæmoglobin efter postpartum blødning postpartum?	
Kvaliteten af evidensen	Det er almindelig anerkendt og god klinisk praksis at undersøge for anæmi, hvis der er subjektive symptomer. Det er almindelig anerkendt og god klinisk praksis at følge op på effekten af en iværksat behandling (jernsubstitution eller blodtransfusion).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der bruges få ml fuldblod til hæmoglobin-analyse, og det har næppe skadelig effekt. Relevansen af hver blodprøve må dog overvejes i forhold til den mængde blod, patienten derved mister.
Værdier og præferencer	Definition af postpartum anæmi er ved Hb <6,2 mmol/l ¹ . Blodtransfusion kan overvejes ved Hb < 4,3 mmol/l og symptomer på svær anæmi ¹⁴ .
Andre overvejelser	Hæmoglobin-værdien efter fødsel påvirkes af en lang række faktorer, og der er ikke konsensus om definitionen af PP-anæmi. Sundhedsstyrelsen anfører i deres vejledning om blodtransfusion: ”Grundet de særlige hæmodynamiske forhold efter fødslen med bl.a. gradvis normalisering af den gravides store plasmavolumen kan det kort tid efter fødslen være vanskeligt at vurdere et muligt transfusionsbehov ud fra hæmoglobinkoncentrationen. Hæmoglobinkoncentrationen hos kvinder, der har født, skal derfor udelukkende måles, når lægen overvejer blodtransfusion ud fra kliniske symptomer som besvimelse, ekstrem bleghed og konstant hovedpine mv. Blodtransfusion kan i disse tilfælde overvejes ved hæmoglobin under 4,3 mmol/l” ¹⁴ . I et ikke systematisk review omhandlende oral versus intravenøs jernbehandling peger forfatterne på <u>hæmoglobin</u> og jernstatus som surrogat-markører for maternel livskvalitet postpartum ⁴⁵ . Der er også blodtab i forbindelse med involution af uterus og barselsflåd/lochia. Den aktuelle guideline forholder sig ikke til omfanget heraf og heller ikke til betydningen heraf for Hb og diagnosen postpartum jernmangel/anæmi.

PICO 15. HVORNÅR SKAL MAN KONTROLLERE HÆMOGLOBIN VED SVÆR POSTPARTUM BLØDNING (≥ 1.000 ML)?

Anbefaling

Det er god praksis at kontrollere hæmoglobin indenfor 24 timer efter fødslen ved et blodtab ≥ 1000 ml. *Baggrund*

Det er rutine at registrere blødning i forbindelse med en fødsel. Blodtab på ≥ 1.000 ml er en af de ti kvalitetsindikatorer i den Danske Kvalitetsdatabase for Fødsler. Her fremgår det, at 6,4% af de fødende havde et skønnet blodtab på ≥ 1.000 ml inden for de første to timer efter fødslen.

Litteratur

Der findes ikke nyere litteratur, der specifikt omhandler postpartum blødning ≥ 1.000 ml (svær PPH). En ældre national guideline er ikke medtaget

Gennemgang af evidens

Ingen tilgængelige studier.

Rekommandationer

Det er almindelig anerkendt og god klinisk praksis at kontrollere hæmoglobin indenfor 24 timer efter fødslen ved et blodtab ≥ 1.000 ml med henblik på anæmi-gradering og evt. indikation for jernsubstitution og/eller transfusion

Behandling af jernmangel og/eller anæmi i puerperiet

Gennemgang af evidens for PICO 16-19

INACG (International Nutritional Anemia Consultative Group, USA): Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia (ikke GRADE)⁴⁹. I områder hvor prævalensen af anæmi hos gravide kvinder overstiger 40%, anbefales det at kvinden fortsætter med at tage jerntilskud 3 måneder postpartum (daglig dosis 60 mg jern + 400 μ g folat).

Clinical guidelines – anaemia in pregnancy: King Edward Memorial Hospital Perth Western Australia (ikke GRADE)³³. Post partum anæmi defineres som Hb \leq 6,8 mmol/L (110 g/L). Ved postpartum Hb $<$ 4,3 mmol/L (70 g/L): Akut obstetrisk/hæmatologisk vurdering, da blodtransfusion er indiceret, medmindre kvinden ikke ønsker dette. Ved Hb 5,9 – 6,8 mmol/L (95 -110 g/L) og ferritin $<$ 15 μ g/L: Dagligjerntilskud på 100-200 mg. Ny vurdering ved egen læge 6 uger postpartum.

British Society for Haematology: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy (ikke GRADE)¹. Post partum anæmi defineres som Hb $<$ 6,2 mmol/L (100 g/L). Kvinder med Hb $<$ 6,2 mmol/L (100 g/L) postpartum bør behandles med 100-200 mg jern i 3 måneder. Når hæmoglobin når op på normale niveauer, skal jerntilskud fortsætte i 3 måneder og som minimum 6 uger postpartum.

IV jern: randomiserede kontrollerede forsøg har vist non-inferioritet^{52;53} og superioritet⁵⁴ til oral jern ved behandling af postpartum jernmangelanæmi, med hurtig og vedvarende hæmoglobinstigning. Uden for situationer med massiv obstetrisk blødning har audits tydet på overforbrug af blodtransfusioner og underforbrug af jernsubstitutionsprodukter⁵⁵⁻⁵⁷. [JL2]

Blodtransfusion bør reserveres til patienter med pågående blødning, hæmodynamisk instabilitet, kardiell påvirkning, og/eller betydelige symptomer.

Royal Cornwall Hospital Trust (NHS, UK): Anaemia: diagnosis and treatment of anaemia throughout pregnancy, labor and postpartum period – clinical guideline (ikke GRADE)⁵⁸. Postpartum anæmi defineres som Hb $<$ 6,2 mmol/L (100 g/L) i henhold til British Committee for Standards in Hematology, BCSH 2011¹. Hb 5,0 – 6,2 mmol/L (80-100 g/L): Hvis asymptomatisk og hæmodynamisk stabil, skal tilbydes 200 mg jern dagligt (Ferrous Sulphate 200 mg TDS) i 3 måneder. Hb $<$ 5,0 mmol/L (80 g/L): Behandling med IV jern (i.e. Ferinject) efterfulgt af oral jern 200 mg x 3 dagligt i 3 måneder (begynd 5 dage efter IV jern behandlingen). Hb $<$ 4,3 mmol/L (70 g/L): Diskutter alternative behandlingsmetoder med kvinden, overvej én portion blod efterfulgt af IV jern (fx Ferinject).

South Australian Perinatal Practice Guidelines, Department of Health, Government of South Australia: Anaemia in Pregnancy (ikke GRADE)⁵⁹. Post partum anæmi defineres som Hb $<$ 6,2 mmol/L (100 g/L)^{1;60}. Ved Hb $<$ 6,2 mmol/L (100 g/L) bør kvinden behandles med peroral jern i 3 måneder¹.

WHO (2001) Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control (ikke GRADE) ⁶¹. Hvis prævalensen af anæmi hos ammende kvinder overstiger 40 %: daglig dosis 60 mg jern + 400 µg folat i 3 måneder postpartum.

Federation of Obstetric & Gynecological Societies of India: Good Clinical Practice Recommendations for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy in Pregnancy in India (ikke GRADE) ⁶². Blodtransfusion bør overvejes når kvinder postpartum har anæmi og viser tegn til shock.

For vurdering af kvaliteten af inkluderede studier se Appendix 2/Søgestrategi PICO 16-19/Bilag 1.

Overordnede antagelser gældende for PICO-spørgsmål 16-19

For outcomes ”bedring af anæmisymptomer” og ”gennemsnits-hæmoglobin” har vi i arbejdsgruppen valgt at sætte en grænse på 4 uger. Denne grænse er arbitrær og valgt ud fra et klinisk skøn, da det anses for et relevant tidspunkt at skelne mellem den første tid efter fødslen og resten af barselsperioden.

Hvis hæmoglobin har været målt flere gange inden uge 4 og flere gange efter uge 4, har vi valgt at anvende målet tættest på uge 4 for at måletidspunktet skulle være så ensartet som muligt på tværs af studier.

Alvorlige bivirkninger defineres som: Mortalitet, infektion, leverpåvirkning, nældefeber (på allergisk basis, underforstået), alvorlige bivirkninger – ikke specificeret af artikelforfattere, anafylaksi, arytmier, dannelse af antistoffer irregulære antistoffer, thromboemboliske events, intolerance af parenteral jern, reaktion på blodtransfusion. Under hvert PICO-spørgsmål er det udspecificeret, hvilke bivirkninger der blev registreret i pågældende studie/meta-analyse.

Øvrige typer bivirkninger er alle andre bivirkninger, som ikke er nævnt under **alvorlige bivirkninger**. Under hvert PICO-spørgsmål er det udspecificeret, hvilke bivirkninger der blev registreret i pågældende studie/meta-analyse.

PICO 16. ER PERORAL JERNBEHANDLING BEDRE END INGEN BEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?

Anbefaling

Det er god praksis at tilbyde oral jernbehandling til barslende kvinder med symptomgivende anæmi..

Baggrund

Oral jernterapi har længe været anvendt til behandling af jernmangelanæmi i mange år ^{6:63}. Oral jern er ofte anbefalet til behandling af mild til moderat anæmi. Oral jern er billigt og nemt at anvende ⁶⁴. Kroppen har dog en begrænset kapacitet for absorption af jern fra mavetarmkanalen, og flere måneders behandling er ofte nødvendig for at øge hæmoglobinkoncentrationen og lette anæmisymptomer ^{44:52:65:66}. Gastrointestinale bivirkninger er meget hyppige ^{67:68}. Dette kan påvirke compliance og dermed hinder korrektionen af anæmi.

Litteratur

Der er taget udgangspunkt i et nyligt publiceret Cochrane review ⁶⁹. For aktuelle PICO-spørgsmål indgik ét RCT-studie ⁷⁰.

Gennemgang af evidens

Se indledning til dette afsnit om behandling af jernmangelanæmi postpartum.

Rekommandationer

Der foreligger ikke evidens for en gavnlig effekt, hverken på symptomlindring eller biokemisk korrektion af anæmi, efter oral jernbehandling ved symptomgivende anæmi. Arbejdsgruppen anser det dog som god klinisk praksis at tilbyde oral jernbehandling til kvinder, der postpartum får konstateret anæmi.

Resume af evidens

Ingen statistisk signifikant forskel på de få rapporterede outcomes.

Er peroral jernbehandling bedre end ingen behandling hos kvinder med postpartum jernmangelanæmi hvad angår behandlingseffekt og sikkerhed?

Population: Kvinder med postpartum jernmangelanæmi defineret som en postpartum Hb <6,2 mmol/L (100 g/L).

Intervention: Peroral jernbehandling

Comparison: Ingen behandling / placebo

Outcome: Bedring af anæmisymptomer ≤4 uger, bedring af anæmisymptomer >4 uger, gennemsnits-hæmoglobin ≤4 uger, gennemsnits-hæmoglobin >4 uger, blodtransfusion (SAG-M) som rescue-behandling, alvorlige bivirkninger af behandlingen, andre bivirkninger af behandlingen.

PICO 17. ER INTRAVENØS JERNBEHANDLING BEDRE END PERORAL JERNBEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?

Anbefaling

Der er svag/betinget anbefaling imod brugen af IV jern frem for oral jern ved postpartum jernmangelanæmi.

Baggrund

Parenteral jern har vist en hurtigere øgning i hæmoglobin koncentration ved behandling af jernmangelanæmi i graviditet ⁴⁴. Jern administreret parenteralt har vist sig at være forbundet med smerte og rødme omkring indstiksstedet, og i sjældne tilfælde anafylaktiske reaktioner ^{54;71-74}.

Nyere lav-molekylære jernholdige produkter (såsom jern-sucrose og jern-carboxymaltose) har muligvis en lavere risiko for anafylaksi, men disse produkter er væsentlig dyrere end oral jern, som ikke er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, ^{45;73}

Litteratur

De inkluderede studierne er baseret på raske kvinder. Nærmere beskrivelse af population kan findes opsummeret i nyligt Cochrane review af Markova et al ^{52;54;66;68;69;75-78}.

Gennemgang af evidens

Se indledning til dette afsnit om behandling af jernmangelanæmi post partum.

Rekommandationer

Der er ikke evidens for at IV jern er bedre end peroral jern, hverken hvad angår effektivitet (kliniske eller parakliniske outcomes) eller på sikkerheden i form af bivirkninger. IV jern er betydeligt dyrere end peroral jern. Derfor er anbefalingen svagt imod brug af IV jern.

Resume af evidens:

Ingen statistisk signifikant forskel på de få rapporterede outcomes.

Er intravenøs jernbehandling bedre end peroral jernbehandling hos kvinder med postpartum jernmangelanæmi hvad angår

behandlingseffekt og sikkerhed?

Population: Kvinder med postpartum jernmangelanæmi defineret som postpartum Hb <6,2 mmol/L (100 g/L).

Intervention: Intravenøs jernbehandling

Comparison: Peroral jernbehandling

Outcome: Bedring af anæmisymptomer ≤ 4 uger, bedring af anæmisymptomer > 4 uger, gennemsnits-hæmoglobin ≤ 4 uger, gennemsnits-hæmoglobin > 4 uger, blodtransfusion (SAG-M) som rescue behandling, alvorlige bivirkninger af behandlingen, andre bivirkninger af behandlingen.

PICO 18. ER INTRAVENØS JERNBEHANDLING OG PERORAL JERNBEHANDLING BEDRE END ALENE PERORAL JERNBEHANDLING HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?

Anbefaling

Der er svag/betinget anbefaling imod anvendelse af IV jern efterfulgt af oral jern frem for oral jern alene ved anæmi som følge af postpartum blødning. *Baggrund*

Ved gennemgang af tilgængelige guidelines fandt vi en anbefaling hvor det tilrådes at behandle med IV jern og derefter peroralt jern⁵⁸. Derfor har vi valgt at undersøge evidensen på denne kombination af behandlingsmuligheder. Bivirkningerne for præparaterne er beskrevet under PICO 16 og 17.

Litteratur

To RCT'er^{79;80}

Gennemgang af evidens

Se indledning til dette afsnit om behandling af jernmangelanæmi postpartum.

Rekommandationer

Der er ingen forskel mellem grupperne på kliniske og parakliniske effektmål, eller på bivirkninger. IV jern er væsentligt dyrere end peroralt jern. Derfor anbefales der svagt imod brug af IV jern.

Er intravenøs jernbehandling OG peroral jernbehandling bedre end alene peroral jernbehandling hos kvinder med postpartum jernmangelanæmi hvad angår behandlingseffekt og sikkerhed?

Population: Kvinder med postpartum jernmangelanæmi defineret som en postpartum Hb <6,2 mmol/L (100 g/L)

Intervention: Intravenøs jernbehandling OG peroral jernbehandling

Comparison: Peroral jernbehandling

Outcome: Bedring af anæmisymptomer ≤ 4 uger, bedring af anæmisymptomer > 4 uger, gennemsnits- Hb ≤ 4 uger, gennemsnits-hæmoglobin > 4 uger, blodtransfusion (SAG-M) som rescue behandling, alvorlige bivirkninger af behandlingen, andre bivirkninger af behandlingen.

Resume af evidens

Ingen statistisk signifikant forskel på de rapporterede outcomes.

PICO 19. ER BEHANDLING MED BLODTRANSFUSION BEDRE END INGEN TRANSFUSION HOS KVINDER MED POSTPARTUM JERNMANGELANÆMI HVAD ANGÅR BEHANDLINGSEFFEKT OG SIKKERHED?

Anbefaling

Der er svag/betinget anbefaling for blodtransfusion ved svær OG symptomgivende anæmi.

Baggrund

Blodtransfusion kan anvendes som behandling mod jernmangelanæmi og kan være livreddende i situationer med akut/ukontrollabel blødning (fx postpartum) ⁸¹. Transfusion af en portion blod vil normalt øge hæmoglobin med 10 g/L (0,6 mmol/L) hos ikke-blødende, hæmodynamisk stabile patienter ⁸². Risici forbundet med blodtransfusion er infektion (hepatitis og human immunodeficiency virus (HIV)), transfusion-associated circulatory overload (TACO), og en række immunologiske reaktioner, såsom feber, urticaria (nældefeber), anafylaksi, transfusion-related lung injury (TRALI) eller dannelse af antistoffer, som kan påvirke fremtidige graviditeter ⁸³⁻⁸⁶. Ved administration af uforeneligt blod kan der ske akut hæmolyse ⁸³. Blodtransfusioner er dyre, da omkostningerne dækker over screening for infektioner, typebestemmelse, opbevaring og sterile og sikker administration af blodprodukter ⁸⁷. I udviklingslande og under katastrofer, er blod ikke altid tilgængeligt. Blodtransfusion er generelt ikke anbefalet efter et lille til moderat blodtab for patienter med et normalt fysiologisk respons.

Litteratur

Hovedpublikation er et RCT-studie af Prick et al.⁸⁸. Øvrig litteratur⁸⁹⁻⁹⁴

Gennemgang af evidens

Se indledning til dette afsnit om behandling af jernmangelanæmi postpartum.

Rekommandationer

Blodtransfusion har i dette materiale vist at forbedre symptomet træthed og øge hæmoglobin. Der var ikke forskel hvad angår bivirkninger. Dog er dette materiale lille og alvorlige bivirkninger kan forekomme. Vi anbefaler derfor at blodtransfusion skal forbeholdes patienter med svær OG symptomgivende anæmi.

Er behandling med blodtransfusion bedre end ingen transfusion hos kvinder med postpartum jernmangelanæmi hvad angår behandlingseffekt og sikkerhed?

Population: Kvinder med postpartum jernmangelanæmi defineret som en postpartum Hb <6,2 mmol/L (100 g/L).

Intervention: Blodtransfusion med SAG-M

Comparison: Ingen transfusion = afventende håndtering af anæmi = behandling efter lokal instruks.

Outcome: Bedring af anæmisymptomer ≤4 uger, bedring af anæmisymptomer >4 uger, gennemsnits-hæmoglobin ≤4 uger, gennemsnits-hæmoglobin >4 uger, reaktion på blodtransfusion (SAG-M), alvorlige bivirkninger af behandlingen, andre bivirkninger af behandlingen.

Resume af evidens:

Blodtransfusion afhjælper træthedssymptomer, øger hæmoglobin og er i det foreliggende materiale ikke forbundet med øget forekomst af bivirkninger.

Kodning

Anæmi, som komplicerer graviditet, fødsel eller barselsperiode: DO990

Jernmangel i graviditet, fødsel eller barselsperiode: DE611 + DO990

Jernmangelanæmi i graviditet, fødsel eller barselsperiode: DD509 + DO990

Vit. B12-mangelanæmi: DD519 + DO990

Folinsyremangelanæmi: DO990 + DD529

Thalassaemi i grav.:DO990 + DD569

Seglcelleanæmi med krise: DO990 + DD570

Seglcelleanæmi uden krise: DO990 + DD571

Referenceliste

Reference List

- (1) Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012;**156**:588-600.
- (2) Dalhoj J, Wiggers P. [Hemoglobin concentration and iron stores in female blood donors]. *Ugeskr Laeger* 1991;**153**:643-645.
- (3) Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P et al. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;**84**:238-247.
- (4) Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;**63**:103-135.
- (5) Kotze SR, Pedersen OB, Petersen MS, Sorensen E, Thorner LW, Sorensen CJ et al. Predictors of hemoglobin in Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion* 2015;**55**:1303-1311.

- (6) Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**7**:CD004736.
 - (7) Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Egli I, Moreno-Reyes R. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J Acad Nutr Diet* 2013;**113**:659-666.
 - (8) Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;**71**:268-273.
 - (9) Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006;**85**:567-573.
 - (10) Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;**29**:384-399.
 - (11) Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Ann Nutr Metab* 2011;**59**:50-54.
 - (12) Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NA. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr* 2015;**113**:1985-1992.
 - (13) Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001;**358**:1405-1409.
 - (14) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. Sundhedsstyrelsen, 15-1-2015
 - (15) DSOG. Post partum blødning. Forebyggelse og håndtering. http://gynobsguideline.dk/files/postpartum_bloedning.pdf . 2013.
- Ref Type: Electronic Citation
- (16) Kirschner W, Dudenhausen JW, Henrich W. Are there anamnestic risk factors for iron deficiency in pregnancy? Results from a feasibility study. *J Perinat Med* 2015.
 - (17) SFOG. [Maternal Health Care, Sexual and Reproductive Health]. <https://www.sfog.se/ARG+intressegrupper/arg-forord/Info%2059.pdf>. Accessed

- (18) McDonagh, M., Cantor, A., Bougatsos, C., Dana, T., and Blazina, I. **Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.** Agency for Healthcare and Quality (US), 2015
- (19) Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;**162**:566-576.
- (20) Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. 1-10-2013
- (21) Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;**54**:152-156.
- (22) Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:250-255.
- (23) Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq 13.2 g/dl. *BJOG* 2007;**114**:684-688.
- (24) Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, Wright DJ, Birch R, Kiss JE et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion* 2015;**Accepted for publication.**
- (25) Jafarbegloo E, Ahmari TH, Dadkhah TT. Gastrointestinal Complications of Ferrous Sulfate in Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J* 2015;**17**:e15001.
- (26) Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;**87**:949-959.
- (27) Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003094.
- (28) Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;**346**:f3443.
- (29) Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;**14**:625-634.

- (30) WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women . World Health Organization, 2012
- (31) Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;**26 Suppl 1**:168-177.
- (32) Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995;**310**:489-491.
- (33) Anaemia in Pregnancy and the Postnatal Period.
http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O%26G_guidelines/sectionb/2/b2.23.pdf. Accessed 12 Dec. 2015
- (34) Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 1993;**342**:1325-1328.
- (35) Sun YY, Ma AG, Yang F, Zhang FZ, Luo YB, Jiang DC et al. A combination of iron and retinol supplementation benefits iron status, IL-2 level and lymphocyte proliferation in anemic pregnant women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;**19**:513-519.
- (36) Symonds EM, Radden HS, Cellier KM. Controlled-release iron therapy in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1969;**9**:21-25.
- (37) Shi Q, Leng W, Wazir R, Li J, Yao Q, Mi C et al. Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron in the Treatment of Pregnancy with Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest* 2015;**80**:170-178.
- (38) Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;**78**:749-757.
- (39) Sagen N, Nilsen ST, Kim HC, Bergsjø P, Koller O. Maternal hemoglobin concentration is closely related to birth weight in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;**63**:245-248.
- (40) Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;**1**:992-995.

- (41) Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;**98**:124-128.
- (42) DSOG. Postpartum blødning. Forebyggelse og håndtering. 12 Dec. 2015
- (43) Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;**384**:980-1004.
- (44) Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012;**91**:143-154.
- (45) Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* 2012;**2012**:630519.
- (46) Breyman C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med* 2011;**39**:113-121.
- (47) Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;**26**:3-24.
- (48) Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011;**90**:1247-1253.
- (49) Stoltzfus,RJ and Dreyfuss,ML. Guideline for the use of iron supplementation.
http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_iron_supplementation.pdf. Accessed 12 Dec. 2015
- (50) Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* 2010;**268**:286-295.
- (51) Mara M, Zivny J, Eretova V, Kvasnicka J, Kuzel D, Umlaufova A et al. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**:142-148.
- (52) Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:267-278.

- (53) Breymann C, von SB, Stahel M, Geisser P, Canclini C. Milk iron content in breast-feeding mothers after administration of intravenous iron sucrose complex. *J Perinat Med* 2007;**35**:115-118.
- (54) Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**199**:435-437.
- (55) Parker J, Thompson J, Stanworth S. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions. *Int J Obstet Anesth* 2009;**18**:309-313.
- (56) Butwick AJ, Aleshi P, Fontaine M, Riley ET, Goodnough LT. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center. *Int J Obstet Anesth* 2009;**18**:302-308.
- (57) So-Osman C, Cicilia J, Brand A, Schipperus M, Berning B, Scherjon S. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit. *Vox Sang* 2010;**98**:65-69.
- (58) RCHT Clinical Guideline. Anaemia: Diagnosis and Treatment of Anaemia throughout Pregnancy, Labour and Post Partum Period. 12 Dec. 2015
- (59) SA Maternal & Neonatal Clinical Network. Anaemia in Pregnancy. Department of Health, Government of South Australia, 12-5-2012
- (60) Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;**47**:1-29.
- (61) WHO. **Iron Deficiency Anaemia: Assessment, prevention and control.**
- (62) **Good Clinical Practice Recommendations for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy (IDA) in Pregnancy in India.** *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2011;**61**:569-571.
- (63) Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Matheny RG, Unkel SP, Raleigh DP. Stimulation of hematopoiesis as an alternative to transfusion. *South Med J* 1986;**79**:669-673.
- (64) Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005;**193**:36-44.

- (65) Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008;**48**:988-1000.
- (66) Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Okland I, Borthen I et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;**87**:916-923.
- (67) al-Momen AK, al-Meshari A, al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashogji T et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;**69**:121-124.
- (68) Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006;**113**:1248-1252.
- (69) Markova V, Norgaard A, Jorgensen KJ, Langhoff-Roos J. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**8**:CD010861.
- (70) Tam KF, Lee CP, Pun TC. Mild postnatal anemia: is it a problem? *Am J Perinatol* 2005;**22**:345-349.
- (71) Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. *Anemia* 2012;**2012**:172104.
- (72) Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;**101**:67-73.
- (73) Kochhar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;**39**:504-510.
- (74) Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV, Goulding MR, Dormitzer C. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol* 2010;**85**:650-654.
- (75) Guerra Merino S, López Picado A, Muñoz Hernández H, Marín Mesa JM, Lete Lasa I, Aizpuru Barandiarán F. [Randomized clinical trial to evaluate the effectiveness of two routes of iron administration, oral and intravenous, in the treatment of postpartum iron deficiency anemia]. *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia* 2012;**39**:190-195.
- (76) Jain G, Palaria U, Jha SK. Intravenous iron in postpartum anemia. *J Obstet Gynaecol India* 2013;**63**:45-48.

- (77) Mumtaz A, Farooq F. Comparison for effects of intravenous versus oral iron therapy for postpartum anemia. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2011;**5**:116-120.
- (78) Verma S, Inamdar SA, Malhotra N. Intravenous iron therapy versus oral iron in postpartum patients in rural area. *Journal of SAFOG* 2011;**3**:67-70.
- (79) Perello MF, Coloma JL, Masoller N, Esteve J, Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2014;**121**:706-713.
- (80) Breyman C, Richter C, Huttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *Eur J Clin Invest* 2000;**30**:154-161.
- (81) Montufar-Rueda C, Rodriguez L, Jarquin JD, Barboza A, Bustillo MC, Marin F et al. Severe postpartum hemorrhage from uterine atony: a multicentric study. *J Pregnancy* 2013;**2013**:525914.
- (82) Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994;**121**:278-30.
- (83) Fuller AJ, Bucklin BA. Blood product replacement for postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010;**53**:196-208.
- (84) Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;**108**:759-769.
- (85) Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;**163**:303-314.
- (86) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;**368**:11-21.
- (87) Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010;**50**:753-765.
- (88) Prick BW, Jansen AJ, Steegers EA, Hop WC, Essink-Bot ML, Uyl-de Groot CA et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG* 2014;**121**:1005-1014.

- (89) Jansen AJ, Duvekot JJ, Essink-Bot ML, Hop WC, van Rhenen DJ. [Multicentre clinical study into the optimal blood transfusion policy in patients with postpartum haemorrhage: the 'Wellbeing of obstetric patients on minimal blood transfusions' (WOMB) study]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2007;**151**:2170-2172.
- (90) Prick BW, Duvekot JJ, van der Moer PE, van GN, van der Salm PC, Jansen AJ et al. Cost-effectiveness of red blood cell transfusion vs. non-intervention in women with acute anaemia after postpartum haemorrhage. *Vox Sang* 2014;**107**:381-388.
- (91) Prick BW, Jansen AJ, Steegers EAP, Hop WCJ, Essink-Bot M-L, Uyl-de Groot CA et al. **RBC transfusion leads to an improvement of physical fatigue in women with acute postpartum anemia: The WOMB study (NCT00335023).** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;**206**:S41-S42.
- (92) Prick BW, Jansen AJ, Steegers EAP, Hop WCJ, Essink-Bot ML, De Uyl-Groot CA et al. **Health related quality of life in patients with acute anemia after primary postpartum hemorrhage: A randomized controlled trial of red blood cell transfusion vs expectant management: The womb study.** *Vox Sanguinis* 2012;**103**:35.
- (93) Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC et al. Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;**10**:83.
- (94) van Rhenen,DJ. **Wellbeing of Obstetric patients on Minimal Bloodtransfusions study.**
- (95) Masukume G, Khashan AS, Kenny LC, Baker PN, Nelson G. Risk factors and birth outcomes of anaemia in early pregnancy in a nulliparous cohort. *PLoS One* 2015;**10**:e0122729.
- (96) Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:1356-1359.
- (97) Pasricha SR. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology* 2012;**44**:139-147.
- (98) [Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in the pregnancy and postpartum]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2008;**48**:101-102.

- (99) Mitra AK, Khoury AJ. Universal iron supplementation: a simple and effective strategy to reduce anaemia among low-income, postpartum women. *Public Health Nutr* 2012;**15**:546-553.
- (100) Breymann C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010;**282**:577-580.
- (101) Aggarwal RS, Mishra VV, Panchal NA, Patel NH, Deshchougule VV, Jasani AF. Evaluation of iron sucrose and oral iron in management of iron deficiency anaemia in pregnancy. *National Journal of Community Medicine* 2012;**3**:55-60.
- (102) Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1335-1340.
- (103) Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:518-522.
- (104) Digumarthi L, Cheruku V. Comparison of intravenous versus oral iron in iron deficiency anaemia of pregnancy. *BJOG* 2008;**115**:53.
- (105) Neeru S, Nair NS, Rai L. Iron sucrose versus oral iron therapy in pregnancy anemia. *Indian J Community Med* 2012;**37**:214-218.
- (106) Shafi D, Purandare SV, Sathe AV. Iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous versus oral route. *J Obstet Gynaecol India* 2012;**62**:317-321.
- (107) Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Eur J Haematol* 1998;**60**:119-124.

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

1.0	Personoplysninger	
1.1	Navn	Jeannet Lauenborg
1.2	Arbejdsplads	Herlev Hospital
1.3	Guideline	Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til emnet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til emnet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til emnet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til emnet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til emnet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde med guideline	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde guideline.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Appendiks 2: Søgeprofiler

Søgestrategi for PICO 1-2: Diagnostik og behandling af jernmangel og/eller anæmi i første trimester

For PICO 1

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. september 2015

Databaser der er søgt i: Pubmed og Embase, samt Google for internationale guidelines

Søgetermer: “Hemoglobin, ferritin, pregnancy, first trimester, assessment, screening, diagnose, iron deficiency og anemia”.

Filter: Fuld tekst

Tidsperiode: 1990-2015 samt krydsreferencer uden tidsbegrænsning

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk og norsk

Følgende kan overvejes:

Efter hvilke principper er artikler udelukket:

Første strategi: Studier med primære formål at undersøge ferritin og eller hæmoglobin i første trimester. Ingen resultater. Herefter inkluderedes studier med ferritin måling i 1. trimester og relevant obstetrisk eller maternelt outcome. Ekskluderet er andre typer anæmi eller screening samt hvor populationen kun inkluderer lande med dårlig ernærings forhold og eller endemiske malaria områder.

Antal artikler fundet: 1150,

Antal artikler fremskaffet og læst: 57

For PICO 2

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. november 2015

Databaser der er søgt i: Pubmed og Embase

Søgetermer:”Pregnancy, iron-supplementation, ferrous sulphate, side effects, complications”

Tidsperiode: 1990-2015

Sprogområde: Engelsk

Bilag 1

Oversigt over inkluderede studier

1. Forfatter	År	Studie	n	Konklusion
Kotzé SR ⁵	2015	Kohorte	15197	SF<15 forudser lav Hb, kostvaner kan ikke prædikere lav Hb
Milman N ⁴	1996	Kohorte	7241	18% af fertile kvinder har ID og 2,6% har IDA
Milman N ³	2005	RCT	427	50% SF < 30ug/l, 11% SF >70 ug/l (32%dropouts) Signifikant fordel af 40-80 mg i forhold til 20 mg
Milman N ⁹	2006	RCT	310	20,40,60,80 mg fra 18.uge Stratificeret i forhold til initial ferritin. Ikke signifikant forskel
Vandevijvere ⁷	2013	Cross-sectional	1311	40% i 3 tri havde SF under 15 16% i 3.tri Hb < 6,8mM og jernmangel 23% i 3.tri Hb > 6,8mM og SF <15 27,5% i 1.trimester SF >70 8/1311 SF>200
Alwan NA ¹²	2015	Historisk kohorte	362	1.tri ID 2,2 RR for SGA 2,2, 1.tri Hb <6,8mM RR 3 for SGA Ikke forøget risiko til præterm fødsel
Hess SY ⁸	2001	Cross-sectional	372	Fordelt i 2. og 3. trimester, stor variation i SF fra 1.7 til 543
Masukume ⁹⁵	2015	Kohorte	5609	Hb<6,8mM i 1.trimester associerer til SGA men ikke præterm fødsel
Dalhøj ²	1991	Observations	1856	20% af danske kvinder har jernmangel trods intermitterende jernindtag
Millman N ¹¹	2011	Ekspertudtalelse		Anbefaling om individualiseret jernbehandling
Peña-Rosas ⁶	2012	Cochrane review	27402	Prænatal jernmangel forbygger anæmi hos moren og SGA hos barnet
Ziaei ²³	2007	RCT	727	Profylaktisk behandling med 40mg jern ved Hb>8,3 giver øget risiko for gestational hypertension og SGA
Kirschner ¹⁶	2015	Observations	193	40% har ID, med normal Hb, anbefaler kontrol i 2. trimester
Goldenburg ⁹⁶	1996		530	Præterm fødsel øges ved høj SF især målt i 26.uge, fasereaktant
Bivirkninger				
Jafarbegloo ²⁵	2015	RCT	176	Ingen forskel i gastrointestinale bivirkninger mellem jern og placebo
Peña-Rosas ⁶	2015	Cochrane review	42000	Ingen forskel i gastrointestinale bivirkninger mellem jern og placebo

Litteratursøgning afsluttet dato:

Databaser der er søgt i:

Søgetermer: “Hemoglobin, ferritin, pregnancy, assessment, first trimester, screening or diagnose”. Der er filtreret på mennesker, og adgang til fuld tekst.

Tidsperiode:

Sprogområde: engelsk eller nordisk sprog

Følgende kan overvejes:

Antal artikler fundet:

Antal artikler fremskaffet og læst:

Efter hvilke principper er artikler udelukket:

Bilag 2

RefWorks nr.	Titel	År	Dato for seneste litteratur søgning	Evidens-vurderinger rapporteret?	Estimerer rapporteret?	GRADE?	Samlet AGREE vurdering	Rigour vurdering (Domæne 3)	Anvendes i NKR
	UK	2011	2011	nej	nej	nej	bruges med	42%	ja/nej
	USPSTF	2015	2015	ja	ja	nej	bruges med	57%	ja
	WHO	2012	2012	ja	ja	ja	bruges med	85%	ja

Bilag 3

(Maternal outcomes) Any supplements containing iron compared with same supplements without iron or no treatment/placebo (no iron or placebo)				
Patient or population: Pregnant women of any gestational age and parity				
Settings: Hospital or community-based antenatal clinics				
Intervention: Any supplements containing iron				
Comparison: same supplements without iron or no treatment/placebo (no iron or placebo)				
Outcomes	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Side effects (any reported throughout the intervention period) (ALL)	RR 1.29 (0.83 to 2.02)	2423 (11 RCTs)	⊕○○○ very low ^{2,3,6}	
CI: Confidence interval; RR: risk ratio				
GRADE Working Group grades of evidence				
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.				
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.				
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.				
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.				

¹ Several studies contributing data had design limitations and one had serious design limitations

² High heterogeneity I² > 80%

³ Several studies contributing data had design limitations

⁴ One of the studies contributing data had design limitations

⁵ Wide 95% CI crossing the line of no effect. Low event rate

⁶ Wide 95% CI crossing the line of no effect

⁷ High heterogeneity I² = 69%

Anæmi, jernmangel og graviditet

Bilag 4

Agree for WHO, USPSTF, UK

Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. <i>*Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.</i>					
Total # of Appraisers	Appraiser				
4	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	7	7	7	28
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	6	6	5	24
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	6	4	7	7	24
	20	17	20	19	76
Domain 1 Score for 4 Appraiser(s):				89%	
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	6	7	7	7	27
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	7	1	1	1	10
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	5	7	7	7	26
	18	15	15	15	63
Domain 2 Score for 4 Appraiser(s):				71%	
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	7	7	7	7	28
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	6	4	7	7	24
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	6	5	6	6	23
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	6	6	4	7	23
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	4	4	3	17
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	7	6	6	6	25
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	7	7	7	28
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	7	7	7	7	28
	52	46	48	50	196
Domain 3 Score for 4 Appraiser(s):				85%	
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	7	7	7	7	28
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	5	5	6	22
Q17 - Key recommendations are easily identifiable.	7	7	7	7	28
	20	19	19	20	78
Domain 4 Score for 4 Appraiser(s):				92%	
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	4	4	6	5	19
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	6	7	7	7	27
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	3	2	7	6	18
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	5	5	6	7	23
	18	18	26	25	87
Domain 5 Score for 4 Appraiser(s):				74%	
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	7	7	7	28
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7	7	7	28
	14	14	14	14	56
Domain 6 Score for 4 Appraiser(s):				100%	
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1(Lowest Quality) - 7(Highest Quality)	6	6	na	na	
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"	with modifc	with modifc	na	na	

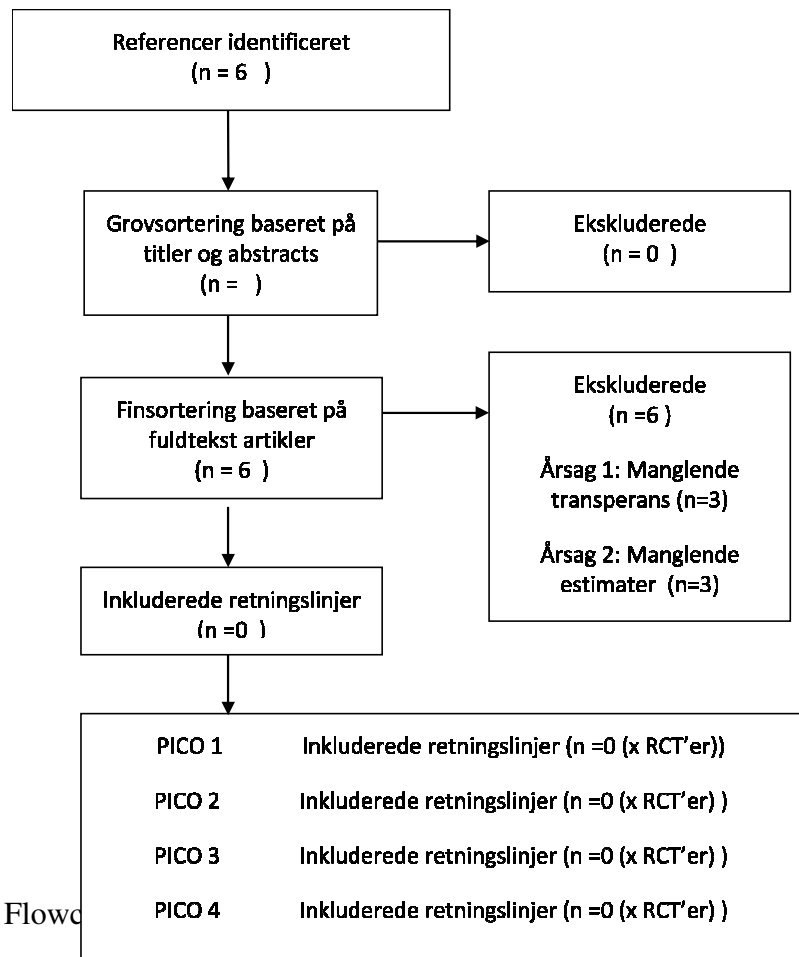
Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. <i>*Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.</i>					
Total # of Appraisers	Appraiser				
4	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	7	7	7	28
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	6	6	5	24
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	6	4	7	7	24
	20	17	20	19	76
Domain 1 Score for 4 Appraiser(s):				89%	
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	6	7	7	7	27
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	7	1	1	1	10
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	5	7	7	7	26
	18	15	15	15	63
Domain 2 Score for 4 Appraiser(s):				71%	
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	7	7	7	7	28
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	6	4	7	7	24
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	6	5	6	6	23
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	6	6	4	7	23
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	4	4	3	17
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	7	6	6	6	25
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	7	7	7	28
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	7	7	7	7	28
	52	46	48	50	196
Domain 3 Score for 4 Appraiser(s):				85%	
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	7	7	7	7	28
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	5	5	6	22
Q17 - Key recommendations are easily identifiable.	7	7	7	7	28
	20	19	19	20	78
Domain 4 Score for 4 Appraiser(s):				92%	
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	4	4	6	5	19
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	6	7	7	7	27
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	3	2	7	6	18
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	5	5	6	7	23
	18	18	26	25	87
Domain 5 Score for 4 Appraiser(s):				74%	
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	7	7	7	28
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7	7	7	28
	14	14	14	14	56
Domain 6 Score for 4 Appraiser(s):				100%	
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1(Lowest Quality) - 7(Highest Quality)	6	6	na	na	
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"	with modifc	with modifc	na	na	

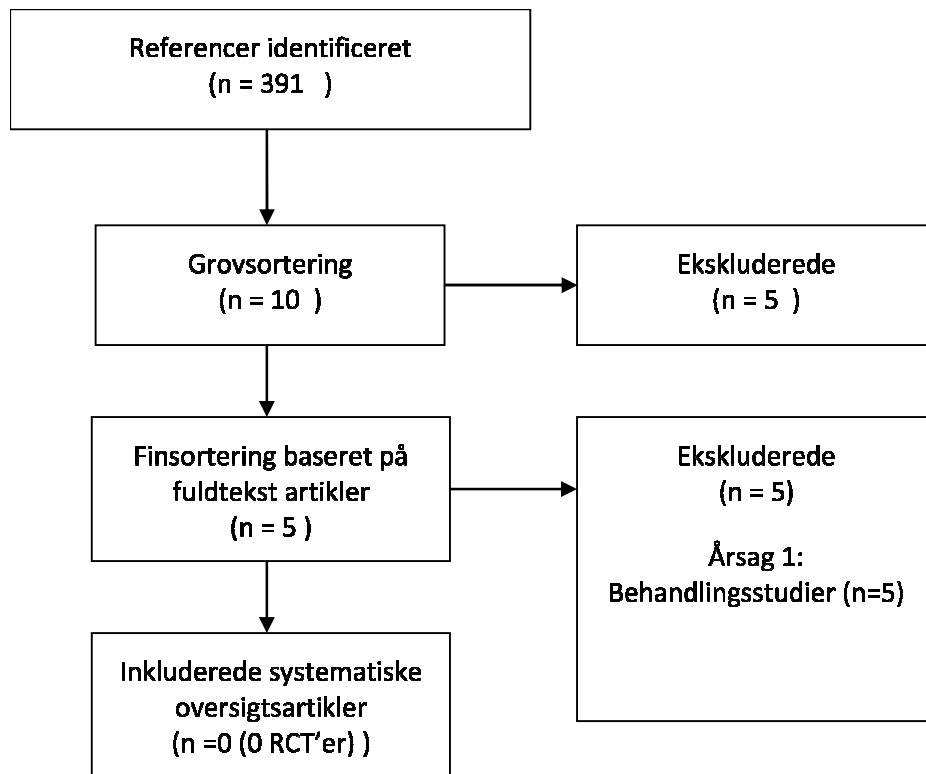
Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. <i>*Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.</i>					
Total # of Appraisers	Appraiser				
4	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	6	6	7	6	25
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	1	3	6	6	16
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	4	7	7	7	25
	11	16	20	19	66
Domain 1 Score for 4 Appraiser(s):				75%	
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	5	5	7	7	24
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	1	1	1	4
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	2	7	6	6	21
	8	13	14	14	49
Domain 2 Score for 4 Appraiser(s):				51%	
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	5	6	5	6	22
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	1	3	1	1	6
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	2	1	4	3	10
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	1	1	3	4	9
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	5	4	6	5	20
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	4	1	4	5	14
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	5	6	6	6	23
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	1	6	1	1	9
	24	28	30	31	113
Domain 3 Score for 4 Appraiser(s):				42%	
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	5	6	6	7	24
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	7	6	6	5	24
Q17 - Key recommendations are easily identifiable.	6	5	7	7	25
	18	17	19	19	73
Domain 4 Score for 4 Appraiser(s):				85%	
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	2	1	5	6	14
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	2	4	6	5	17
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	1	5	6	6	18
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	1	6	1	1	9
	6	16	18	18	58
Domain 5 Score for 4 Appraiser(s):				44%	
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	2	7	7	7	23
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7	7	7	28
	9	14	14	14	51
Domain 6 Score for 4 Appraiser(s):				90%	
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1(Lowest Quality) - 7(Highest Quality)	4	5	5	5	
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"	with modifc	with modifc	yes	yes	

Søgestrategi for PICO 3-6: Diagnostik af jernbehandling i andet og tredje trimester

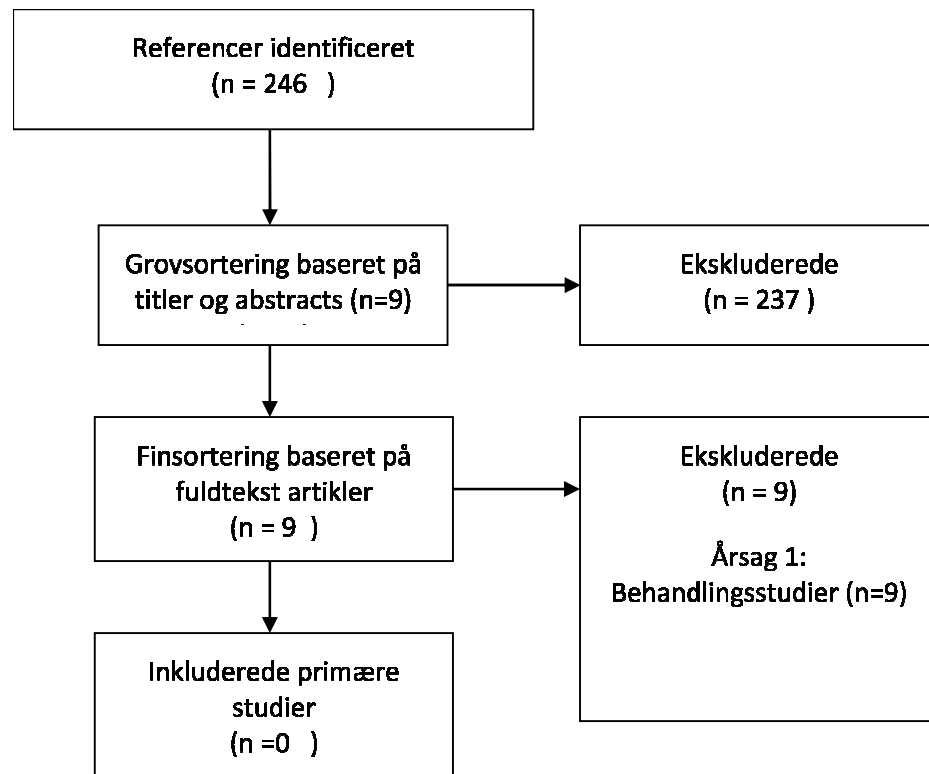
Bilag 1

Flowchart 1. Søgning efter retningslinjer:





Flowchart 3. Søgning per spørgsmål efter primære studier:



Bilag 2

Databaser der er søgt

PUBMED, EMBASE, THE COCHRANE LIBRARY, MEDLINE

Sprogområde

Dansk, Engelsk

Søgetermer

<i>Reviews</i>	
1. Anaemia AND iron AND deficiency AND pregnancy AND review AND humans AND “2005/08/16”:"2015/08/16 AND review	161
2. Iron AND deficiency AND pregnancy AND review AND humans AND “2005/08/16”:"2015/08/16 AND review	230
Efter grovsortering baseret på titler og abstracts	10
Efter finsortering baseret på fuldtekstartikler er der inkluderet systematiske oversigtsartikler	5
<i>Clinical trials</i>	
1. Anaemia AND iron AND deficiency AND pregnancy AND review AND humans AND “2005/08/16”:"2015/08/16 AND clinical trials	114
2. Iron AND deficiency AND pregnancy AND review AND humans AND “2005/08/16”:"2015/08/16 AND clinical trials	132
Efter grovsortering baseret på titler og abstracts	9
Efter finsortering baseret på fuldtekstartikler er der inkluderet systematiske oversigtsartikler	2

Bilag 3

Guidelines vurderet ved Agree2

WHO Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women ⁶

UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy ¹

USA National Guideline Clearing House. Anemia in pregnancy

Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. *Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.					
Total # of Appraisers	Appraiser				
2	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	7			14
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	6	5			11
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	7			14
	20	19	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	39
Domain 1 Score for 2 Appraiser(s):					92%
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	7	7			14
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	1			2
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	7	7			14
	15	15	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	30
Domain 2 Score for 2 Appraiser(s):					67%
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	7	7			14
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	7	7			14
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	7	6			13
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	6	7			13
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	4	3			7
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	6	6			12
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	7			14
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	7	7			14
	51	50	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	101
Domain 3 Score for 2 Appraiser(s):					89%
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	7	7			14
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	5	6			11
Q17 - Key recommendations are easily identifiable	7	7			14
	19	20	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	39
Domain 4 Score for 2 Appraiser(s):					92%
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	6	5			11
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	7	7			14
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	7	6			13
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	6	7			13
	26	25	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	51
Domain 5 Score for 2 Appraiser(s):					90%
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	7			14
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7			14
	14	14	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	28
Domain 6 Score for 2 Appraiser(s):					100%
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1 (Least Quality) - 7 (Highest Quality)					
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: *Yes, *Yes, with modifications*, *No*					

Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. *Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.					
Total # of Appraisers	Appraiser				
2	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	6			13
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	6	6			12
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	7			14
	20	19	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	39
Domain 1 Score for 2 Appraiser(s):					92%
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	7	7			14
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	1			2
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	6	6			12
	14	14	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	28
Domain 2 Score for 2 Appraiser(s):					61%
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	5	6			11
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	1	1			2
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	4	3			7
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	3	4			7
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	5			11
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	4	5			9
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	6	6			12
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	1	1			2
	30	31	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	61
Domain 3 Score for 2 Appraiser(s):					47%
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	6	7			13
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	5			11
Q17 - Key recommendations are easily identifiable	7	7			14
	19	19	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	38
Domain 4 Score for 2 Appraiser(s):					89%
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	5	6			11
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	6	5			11
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	6	6			12
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	1	1			2
	18	18	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	36
Domain 5 Score for 2 Appraiser(s):					58%
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	7			14
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7			14
	14	14	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	28
Domain 6 Score for 2 Appraiser(s):					100%
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1 (Least Quality) - 7 (Highest Quality)	5	5			
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: *Yes, *Yes, with modifications*, *No*	Yes	Yes			

Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. *Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.					
Total # of Appraisers	Appraiser				
1	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	7			14
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	7			14
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	7			14
	21	21	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	42
Domain 1 Score for 2 Appraiser(s):					100%
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	4	5			9
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	1			2
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	7	7			14
	12	13	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	25
Domain 2 Score for 2 Appraiser(s):					53%
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	7	7			14
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	3	2			5
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	1	1			2
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	4	3			7
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	1	1			2
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	5	4			9
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	6	7			13
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	1	1			2
	28	26	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	54
Domain 3 Score for 2 Appraiser(s):					40%
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	7	7			14
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	1	1			2
Q17 - Key recommendations are easily identifiable	6	7			13
	14	15	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	29
Domain 4 Score for 2 Appraiser(s):					64%
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	4	5			9
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	1	1			2
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	2	3			5
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	5	4			9
	12	13	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	25
Domain 5 Score for 2 Appraiser(s):					35%
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	1	1			2
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	1	1			2
	2	2	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	4
Domain 6 Score for 2 Appraiser(s):					0%
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1 (Least Quality) - 7 (Highest Quality)	4	4			
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: *Yes, *Yes, with modifications*, *No*	Yes, with modifications	with modifications			

Guidelines uden estimer eller uden evidensgradering

South Australian Perinatal Practice Guidelines ⁵⁹

Clinical Guidelines Obstetrics and Midwifery I Western Australia ³³

NHS guideline i UK ¹

Bilag 4

Citation	PICO/PIRO no.	PICO/PIRO name	List relevant outcomes	Was meta-analysis performed for the relevant outcomes?	1. Was an 'a priori' design provided?	2. Was there duplicate study selection and data extraction?	3. Was a comprehensive literature search performed?	4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	6. Were the characteristics of the included studies provided?	7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	10. Was the likelihood of publication bias assessed?	11. Was the conflict of interest included?	Notes	
Batool, 2013		6 Screening UL	IUGR/SGA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	score 10
Cantor, 2015	4+6	HB, fer alle	reduktion anæmi	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	score 9
Imdad, 2012		6 Screening UL	IUGR/SGA	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	score 7
Pasricha, 2012		4 HB, fer alle	reduktion anæmi	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	score 2
Cochrane, 2011		6 Screening UL	IUGR/SGA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	score 11

19;27;31;97

Søgestrategi for PICO 7-11: Behandling af jernmangel og/eller anæmi i andet og tredje trimester

Udarbejdet i samarbejde med forskningsbibliotekar Tove Faber, Videncenteret Odense Universitets Hospital.

Først blev der søgt efter eksisterende guidelines og systematiske reviews. Vi fandt et GRADE baseret Cochrane review fra 2011, der omhandlede PICO 2-5 samt en guideline fra UK, der fik høj AGREE vurdering. Derfor startede vi vores yderligere søgninger fra 2011.

Pico 7 omhandlende lav ferritin, men normal hæmoglobin blev behandlet for sig, mens Pico 8-11 havde samlet søgestrategi. Se tabel nederst i dokumentet.

Der blev søgt både primær, sekundær og tertiær litteratur. Søgningen som skitseret i tabellen blev fuldført 8/8 2015. Efterfølgende blev der foretaget yderligere søgninger for hvert Pico spørgsmål.

Alle referencer blev behandlet i en elektronisk database (covidence) og sorteret af medlemmer af guideline-undergruppen.

Litteratur søgningen foregik i flere forskellige steps:

1. Guidelines og systematiske reviews.

- a. Til Pico 7 fandtes 40 guidelines og reviews, hvoraf 36 blev frasorteret på baggrund af titel og abstrakt. 4 blev gennemlæst, men ingen kunne bruges.
- b. Til Pico 8-11 fandtes 163 guidelines og reviews, hvoraf 151 blev frasorteret på baggrund af titel og abstrakt. 12 blev gennemlæst og 1 guideline og 1 review blev inkluderet.
2. Primær litteratur (se nedenstående søgeprotokol).
 - a. Til Pico 7 fandtes 146 studier, 1 blev nærlæst, men ingen var relevante.
 - b. Til Pico 8-11 fandtes 250 studier, 20 blev nærlæst, men ingen bidrog med yderligere information end de der var inkluderet i det allerede inkluderede review.
3. Yderligere ”hånd”søgning for hver enkelt Pico med basis i pubmed.

Pico 7: ("clinical trials"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields]) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) AND ("Ferritins" [All Fields] OR "ferritins"[MeSH Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]).

9 resultater, hvoraf alle blev ekskluderet på grund af studiedesign, patientpopulation, intervention eller publikation før 2010.

Pico 8: (("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields])) NOT intravenous[All Fields] AND ("2010/10/13"[PDat] : "2015/10/11"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]). 7 resultater, hvoraf alle blev ekskluderet på grund af studiedesign, patientpopulation, intervention eller publikation før 2010.

Pico 9: Der fandtes et godt GRADE baseret review fra 2015, hvorfor der ikke blev gjort yderligere søgning.

Pico 10: Pudmed søgning 1: ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("Pregnancy trimester, third" [All Fields] OR "Pregnancy trimester, second"[All Fields]) AND ("Ions" [All Fields] OR "ions"[MeSH Terms]): 1 resultat, ikke inkluderet da deltagerne ikke indtager jern inden inclusionen.

Pudmed søgning 2: ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("Pregnancy trimester, third" [All Fields] OR "Pregnancy trimester, second"[All Fields]) ("Infusion" [All Fields] OR "infusion"[MeSH Terms]) AND ("parenteral" [All Fields] OR "parenteral"[MeSH Terms]) AND ("Ions" [All Fields] OR "ions"[MeSH Terms]): No items.

Pudmed søgning 3: ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("Pregnancy trimester, third" [All Fields] OR "Pregnancy trimester, second"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]): 118 resultater.

Ekskluderet: 118 på baggrund af studiedesign, population, intervention og publikation før 2000.

Pico 11: ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) AND ("pregnancy trimesters"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "trimesters"[All Fields]) OR "pregnancy trimesters"[All Fields]) OR

"trimester"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields])

30 resultater, 16 ekskluderet ved første gennemgang pga studiedesign. 14 yderligere ekskluderes pga patientpopulation, intervention eller publikation før 2010.

Oprindelig søgestrategi:

Embase søgninger – hver færdig søgning er markeret med fed

1	pregnan*.mp.	821327
2	exp pregnancy/ or pregnanc*.mp.	771239
3	Prenatal*.mp. or exp prenatal care/	238173
4	exp expectant mother/	247
5	pregnant woman.mp. or exp pregnant woman/	46927
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	932010
7	iron*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	240652
8	exp iron/	124710
9	ferrous.mp.	26548
10	ferric.mp.	36044
11	7 or 8 or 9 or 10	267156
12	Anemia*.mp. or exp anemia/	312186
13	anemic.mp.	9032
14	anaemia*.mp.	36342
15	anaemic.mp.	3479
16	12 or 13 or 14 or 15	321099

17	6 and 11 and 16	5152
18	search:.tw. or review.pt. or meta-analy:.mp. or MEDLINE.tw. or exp systematic review/ or systematic review.tw. or meta-analysis/ or intervention\$.ti.	2523873
19	17 and 18	891
20	limit 19 to ((danish or english or norwegian or swedish) and yr="2011 - 2015")	236
21	pregnan*.mp.	821327
22	exp pregnancy/ or pregnanc*.mp.	771239
23	Prenatal*.mp. or exp prenatal care/	238173
24	exp expectant mother/	247
25	pregnant woman.mp. or exp pregnant woman/	46927
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	932010
27	iron*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	240652
28	exp iron/	124710
29	ferrous.mp.	26548
30	ferric.mp.	36044
31	27 or 28 or 29 or 30	267156
32	Anemia*.mp. or exp anemia/	312186
33	anemic.mp.	9032
34	anaemia*.mp.	36342
35	anaemic.mp.	3479
36	32 or 33 or 34 or 35	321099
37	26 and 31 and 36	5152
38	((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	178481

39	(allocated adj2 random).tw.	815
40	(clin* adj25 trial*).ti,ab.	403616
41	(clinic* adj trial\$1).tw.	324830
42	(double-blind* or random*).af.	1212564
43	exp "clinical trial (topic)"/	158327
44	exp double blind procedure/ or exp single blind procedure/ or exp triple blind procedure/	144437
45	placebo*.tw.	223903
46	exp placebo/	273542
47	exp randomization/	67539
48	Random.af.	221553
49	random*.tw.	1009789
50	exp "randomized controlled trial (topic)"/	79702
51	randomized.ab.	443548
52	randomly allocated.tw.	23200
53	randomly.ab.	299285
54	trial.ab.	456130
55	trial.ti.	188119
56	exp "controlled clinical trial (topic)"/	83117
57	randomized controlled trial/	381808
58	"randomized controlled trial (topic)"/	79702
59	exp controlled clinical trial/	519526
60	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59	1859512
61	37 and 60	793

62	limit 61 to ((danish or english or norwegian or swedish) and yr="2011 - 2015")	305
63	pregnan*.mp.	821327
64	exp pregnancy/ or pregnanc*.mp.	771239
65	Prenatal*.mp. or exp prenatal care/	238173
66	exp expectant mother/	247
67	pregnant woman.mp. or exp pregnant woman/	46927
68	63 or 64 or 65 or 66 or 67	932010
69	iron*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	240652
70	exp iron/	124710
71	ferrous.mp.	26548
72	ferric.mp.	36044
73	69 or 70 or 71 or 72	267156
74	search:.tw. or review.pt. or meta-analy:.mp. or MEDLINE.tw. or exp systematic review/ or systematic review.tw. or meta-analysis/ or intervention\$.ti.	2523873
75	exp ferritin/ or ferritin.mp.	39525
76	Ferritin*.mp.	39712
77	immunoferritin.mp.	268
78	myoferritin.mp.	5
79	proteoferrin.mp.	4
80	apoferritin.mp. or exp apoferritin/	855
81	sanifer.mp.	0
82	unifer.mp.	0
83	Isoferritin.mp. or exp isoferritin/	270

84	75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83	40183
85	68 and 73 and 74 and 84	208
86	limit 85 to ((danish or english or norwegian or swedish) and yr="2011 - 2015")	63
87	pregnan*.mp.	821327
88	exp pregnancy/ or pregnanc*.mp.	771239
89	Prenatal*.mp. or exp prenatal care/	238173
90	exp expectant mother/	247
91	pregnant woman.mp. or exp pregnant woman/	46927
92	87 or 88 or 89 or 90 or 91	932010
93	iron*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	240652
94	exp iron/	124710
95	ferrous.mp.	26548
96	ferric.mp.	36044
97	93 or 94 or 95 or 96	267156
98	((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	178481
99	(allocated adj2 random).tw.	815
100	(clin* adj25 trial*).ti,ab.	403616
101	(clinic* adj trial\$1).tw.	324830
102	(double-blind* or random*).af.	1212564
103	exp "clinical trial (topic)"/	158327
104	exp double blind procedure/ or exp single blind procedure/ or exp triple blind procedure/	144437
105	placebo*.tw.	223903
106	exp placebo/	273542

107	exp randomization/	67539
108	Random.af.	221553
109	random*.tw.	1009789
110	exp "randomized controlled trial (topic)"/	79702
111	randomized.ab.	443548
112	randomly allocated.tw.	23200
113	randomly.ab.	299285
114	trial.ab.	456130
115	trial.ti.	188119
116	exp "controlled clinical trial (topic)"/	83117
117	randomized controlled trial/	381808
118	"randomized controlled trial (topic)"/	79702
119	exp controlled clinical trial/	519526
120	98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119	1859512
121	exp ferritin/ or ferritin.mp.	39525
122	Ferritin*.mp.	39712
123	immunoferritin.mp.	268
124	myoferritin.mp.	5
125	proteoferrin.mp.	4
126	apoferritin.mp. or exp apoferritin/	855
127	sanifer.mp.	0
128	unifer.mp.	0
129	Isoferritin.mp. or exp isoferritin/	270

130	121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129	40183
131	92 and 97 and 120 and 130	363
132	limit 131 to ((danish or english or norwegian or swedish) and yr="2011 - 2015")	139

Medline søgninger – hver færdig søgning er markeret med fed

1	(meta-analysis/ or review literature/ or review.ab. or review.pt. or review.ti. or meta-analysis.mp,pt. or meta-analy\$.tw. or metaanal\$.tw. or (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).mp. or review literature.pt. or search:.tw.) not (case report/ or letter.pt. or historical article.pt. or review of reported cases.pt. or review,multicase.pt. or letter.pt. or comment.pt. or editorial.pt.)	2416522
2	pregnant women.mp. or exp Pregnant Women/	68371
3	pregnan*.mp. or exp Pregnancy/	844061
4	prenatal care.mp. or exp Prenatal Care/	25693
5	exp Iron/ or iron*.mp.	173850
6	ferric.mp.	26487
7	ferrous.mp.	16122
8	anaemia*.mp.	28668
9	anaemic.mp.	2666
10	2 or 3 or 4	846422
11	5 or 6 or 7	190276
12	Anemia*.mp. or exp Anemia/	179031
13	anemic.mp.	6826
14	8 or 9 or 12 or 13	192217
15	1 and 10 and 11 and 14	671

16	limit 15 to (yr="2011 - 2015" and (danish or english or norwegian or swedish))	129
17	pregnant women.mp. or exp Pregnant Women/	68371
18	pregnan*.mp. or exp Pregnancy/	844061
19	prenatal care.mp. or exp Prenatal Care/	25693
20	exp Iron/ or iron*.mp.	173850
21	ferric.mp.	26487
22	ferrous.mp.	16122
23	anaemia*.mp.	28668
24	anaemic.mp.	
25	17 or 18 or 19	846422
26	20 or 21 or 22	190276
27	Anemia*.mp. or exp Anemia/	179031
28	anemic.mp.	6826
29	23 or 24 or 27 or 28	192217
30	((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	139796
31	(allocated adj2 random).tw.	745
32	(clin* adj25 trial*).ti,ab.	304158
33	(clinic* adj trial\$1).tw.	244701
34	(double-blind* or random*).af.	1023768
35	clinical trial.pt.	503859
36	clinical trials as topic.sh.	177811
37	clinical* trial*.tw.	244998
38	controlled clinical trial.pt.	91381

39	double blind method.sh.	134020
40	single blind method.sh.	21116
41	double-blind method.sh.	134020
42	single-blind method.sh.	21116
43	drug therapy.fs.	1821671
44	exp clinical trials as topic/	298788
45	exp Research Design/	359151
46	placebo*.tw.	172816
47	placebos.sh.	33839
48	practice guideline.pt.	20584
49	random allocation.sh.	85672
50	random*.ti,ab.	794510
51	random*.tw.	794510
52	Random.af.	272924
53	randomized controlled trial.pt.	407947
54	randomized controlled trials as topic.sh.	101670
55	randomized.ab.	331094
56	randomly allocated.tw.	19401
57	randomly.ab.	238698
58	single-blind method.sh.	21116
59	trial.ab.	345030
60	trial.ti.	145874
61	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60	3116912

62	case report.tw.	223803
63	letter.pt.	946291
64	historical article.pt.	323988
65	62 or 63 or 64	1481254
66	61 not 65	2925466
67	25 and 26 and 29 and 66	1133
68	limit 67 to (yr="2011 - 2015" and (danish or english or norwegian or swedish))	210
69	(meta-analysis/ or review literature/ or review.ab. or review.pt. or review.ti. or meta-analysis.mp.pt. or meta-analy\$.tw. or metaanal\$.tw. or (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).mp. or review literature.pt. or search:.tw.) not (case report/ or letter.pt. or historical article.pt. or review of reported cases.pt. or review,multicase.pt. or letter.pt. or comment.pt. or editorial.pt.)	2416522
70	pregnant women.mp. or exp Pregnant Women/	68371
71	pregnan*.mp. or exp Pregnancy/	844061
72	prenatal care.mp. or exp Prenatal Care/	25693
73	exp Iron/ or iron*.mp.	173850
74	ferric.mp.	26487
75	ferrous.mp.	16122
76	70 or 71 or 72	846422
77	73 or 74 or 75	190276
78	Ferritin.mp. or exp Ferritins/	26547
79	ferritin*.mp.	26471
80	immunoferritin.mp.	241
81	mycoferritin.mp.	5
82	proteoferrin.mp.	1
83	apoferritin.mp. or exp Apoferritins/	1082

84	sanifer.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	0
85	unifer.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	0
86	Isoferritin.mp.	201
87	78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86	26830
88	69 and 76 and 77 and 87	130
89	limit 88 to (yr="2011 - 2015" and (danish or english or norwegian or swedish))	23
90	pregnant women.mp. or exp Pregnant Women/	68371
91	pregnan*.mp. or exp Pregnancy/	844061
92	prenatal care.mp. or exp Prenatal Care/	25693
93	exp Iron/ or iron*.mp.	173850
94	ferric.mp.	26487
95	ferrous.mp.	16122
96	90 or 91 or 92	846422
97	93 or 94 or 95	190276
98	((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	139796
99	(allocated adj2 random).tw.	745
100	(clin* adj25 trial*).ti,ab.	304158
101	(clinic* adj trial\$1).tw.	244701
102	(double-blind* or random*).af.	1023768
103	clinical trial.pt.	503859
104	clinical trials as topic.sh.	177811
105	clinical* trial*.tw.	244998

106	controlled clinical trial.pt.	91381
107	double blind method.sh.	134020
108	single blind method.sh.	21116
109	double-blind method.sh.	134020
110	single-blind method.sh.	21116
111	drug therapy.fs.	1821671
112	exp clinical trials as topic/	298788
113	exp Research Design/	359151
114	placebo*.tw.	172816
115	placebos.sh.	33839
116	practice guideline.pt.	20584
117	random allocation.sh.	85672
118	random*.ti,ab.	794510
119	random*.tw.	794510
120	Random.af.	272924
121	randomized controlled trial.pt.	407947
122	randomized controlled trials as topic.sh.	101670
123	randomized.ab.	331094
124	randomly allocated.tw.	19401
125	randomly.ab.	238698
126	single-blind method.sh.	21116
127	trial.ab.	345030
128	trial.ti.	145874

129	98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128	3116912
130	case report.tw.	223803
131	letter.pt.	946291
132	historical article.pt.	323988
133	130 or 131 or 132	1481254
134	129 not 133	2925466
135	Ferritin.mp. or exp Ferritins/	26547
136	ferritin*.mp.	26471
137	immunoferritin.mp.	241
138	mycoferritin.mp.	5
139	proteoferrin.mp.	1
140	apoferritin.mp. or exp Apoferritins/	1082
141	sanifer.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	0
142	unifer.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	0
143	Isoferritin.mp.	201
144	135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143	26830
145	96 and 97 and 134 and 144	371
146	limit 145 to (yr="2011 - 2015" and (danish or english or norwegian or swedish))	81

Bilag 1

Amstar: Cochrane og Shi ^{6:37}

Anæmi, jernmangel og graviditet

Observer	Citation	PICO/PIRO no.	PICO/PIRO name	List relevant outcomes	Was meta-analysis performed for the relevant outcomes?	1. Was an 'a priori' design provided?	2. Was there duplicate study selection and data extraction?	3. Was a comprehensive literature search performed?	4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	6. Were the characteristics of the included studies provided?	7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	10. Was the likelihood of publication bias assessed?	11. Was the conflict of interest included?	Notes	
M. Tanvig	Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review)		Oral iron vs placebo	anæmia at term, preterm delivery, mean maternal haemoglobin at end of treatment, side-effects (malaise, obstipation, dyspepsi)	Only side-effects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	11
M. Tanvig	Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review)		Parental iron vs oral iron	anæmia at term, preterm delivery, mean maternal haemoglobin at end of treatment, birthweight, side-effects (malaise, obstipation, dyspepsi, allergic reactions)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	11
M. Tanvig	Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron in the Treatment of Pregnancy with Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review		Parental iron vs oral iron	anæmia at term, preterm delivery, mean maternal haemoglobin at end of treatment, birthweight, side-effects (malaise, obstipation, dyspepsi, allergic reactions)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	11

Bilag 2

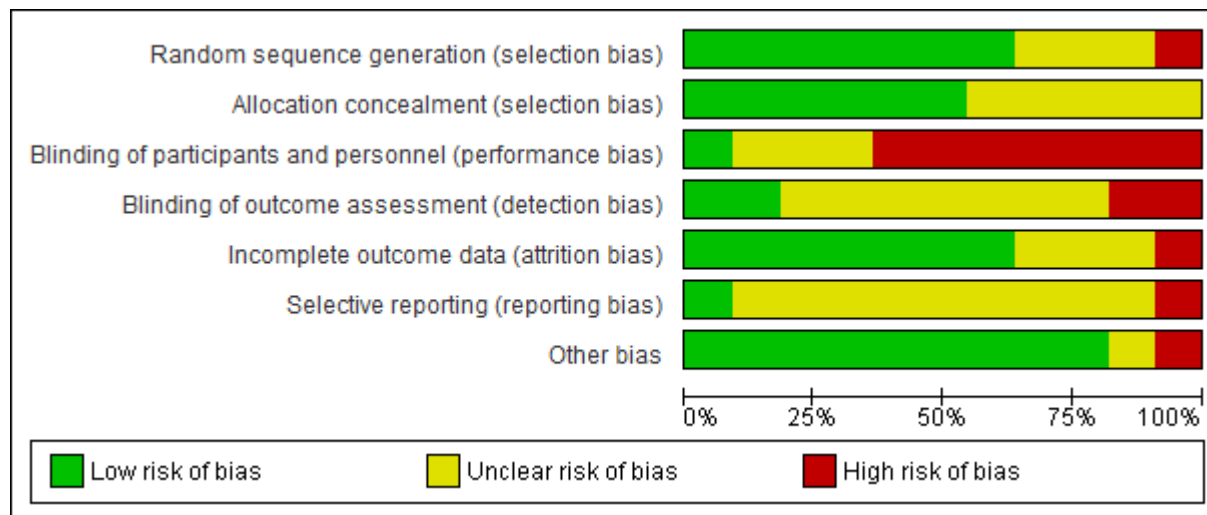
Agree II – Ukklæ

Seven-point AGREE II Score Calculator					
You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. <i>*Note: Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.</i>					
Total # of Appraisers	Appraiser				
	1	2	3	4	
Domain 1 - Scope and Purpose					
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	6	7			13
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	3	5			8
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	3	6			9
	12	18	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	30
Domain 1 Score for 2 Appraiser(s):					67%
Domain 2 - Stakeholder Involvement					
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	7	7			14
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	5	5			10
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.	7	7			14
	19	19	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	38
Domain 2 Score for 2 Appraiser(s):					89%
Domain 3 - Rigour of Development					
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	6	7			13
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	1	7			8
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	1	4			5
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	1	7			8
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	4	5			9
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	1	5			6
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	7			14
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	1	1			2
	22	43	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	65
Domain 3 Score for 2 Appraiser(s):					51%
Domain 4 - Clarity of Presentation					
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	6	6			12
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	6			12
Q17 - Key recommendations are easily identifiable	7	7			14
	19	19	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	38
Domain 4 Score for 2 Appraiser(s):					89%
Domain 5 - Applicability					
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	6	6			12
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	2	1			3
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	1	1			2
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	6	6			12
	15	14	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	29
Domain 5 Score for 2 Appraiser(s):					44%
Domain 6 - Editorial Independence					
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	1	1			2
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7			14
	8	8	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	16
Domain 6 Score for 2 Appraiser(s):					50%
Overall Guideline Assessment					
1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1(Lowest Quality) - 7(Highest Quality)	6	6			
2. I would recommend this guideline for use. Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"	Yes	YES			

Bilag 3

Risk of bias vurderinger på tværs af PICO 7-11

Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aggarwal 2012	-	?	-	?	+	?	+
Al 2005	+	+	-	-	+	?	+
Bayoumeu 2002	+	?	-	?	+	?	+
Digumarthi 2008	+	+	-	-	+	?	+
Kochhar 2013	+	?	-	?	+	?	+
Neeru 2012	+	+	-	?	+	?	+
Shafi 2012	+	+	-	?	+	?	-
Singh 1998	?	+	?	+	?	+	?
Suharno 1993	+	+	+	+	?	?	+
Sun 2010	?	?	?	?	?	-	+
Symonds 1969	?	?	?	?	-	?	+

Søgestrategi for PICO 12-15: Diagnostik af jernmangel og/eller anæmi postpartum

PUBMED SØGNING 08092015:

"Anemia, Iron-Deficiency/diagnosis"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

125 titler

Screenet på titler: Generelle eller graviditet/postpartum

->21 relevante titler

->12 relevante abstracts/titler uden abstracts

-> 1 relevant artikel ⁹⁸

"Anemia, Iron-Deficiency/diagnosis"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la])

AND "last 10 years"[dp]

15 titler

Screenet for relevans og ekskluderet db gængere fra søgningen: "Anemia, Iron-Deficiency/diagnosis"[Mesh] AND

"Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

->2 relevante abstracts/titler uden abstracts

-> Ingen relevante artikler

"Anemia, Iron-Deficiency/diagnosis"[Mesh] AND "Post partum Period"[Mesh] AND "Review"[Publication Type]

2 titler

-> Ingen relevante artikler

"Anemia, Iron-Deficiency/diagnosis"[Mesh] AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]

39 titler

->2 relevante titler ^{51:99}

PUBMED SØGNING 270915

"Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

553 titler

"Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

93 titler

"Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] "Post partum Period"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

9 titler

-> 4 relevante abstracts

-> 3 relevante artikler ^{48;98;100}

PUBMED SØGNING 011115

"Iron/deficiency"[Mesh] AND "Post partum Period"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

3 titler

->1 relevant abstract ⁴⁸

"Iron/deficiency"[Mesh] AND "Review"[Publication Type] AND (english [la] OR german[la]) AND "last 10 years"[dp]

242 titler

->1 relevant abstract ⁴⁸

Relevante guidelines

Royal Cornwall Hospitals. NHS Trust ⁵⁸.

British Committee for Standards in Haematology ¹

Databaser der er søgt i:

Søgetermer:” IUGR, SGA, iron deficiency, anaemia, pregnancy, diagnosis, hemoglobin, ultrasound”

Tidsperiode:

Sprogområde:

Søgestrategi for PICO 16-19: Behandling af jernmangel og/eller anæmi postpartum

Litteratursøgning afsluttet dato: 20150408

Databaser, der er søgt i: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Portal (ICTRP), Latin-American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), referencelister af studier identificeret fra ovennævnte register. For detaljeret søgestrategi henvises til Cochrane Handbook samt Cochrane review af Markova et al ⁶⁹. Afvigelser fra søgestrategi for Cochrane-reviewet er grænsen for hæmoglobin som i reviewet er sat til 7,4 mmol/L (120 g/L) og i denne guideline er 6,2 mmol/L (100 g/L).

Tidsperiode: Ubegrænset

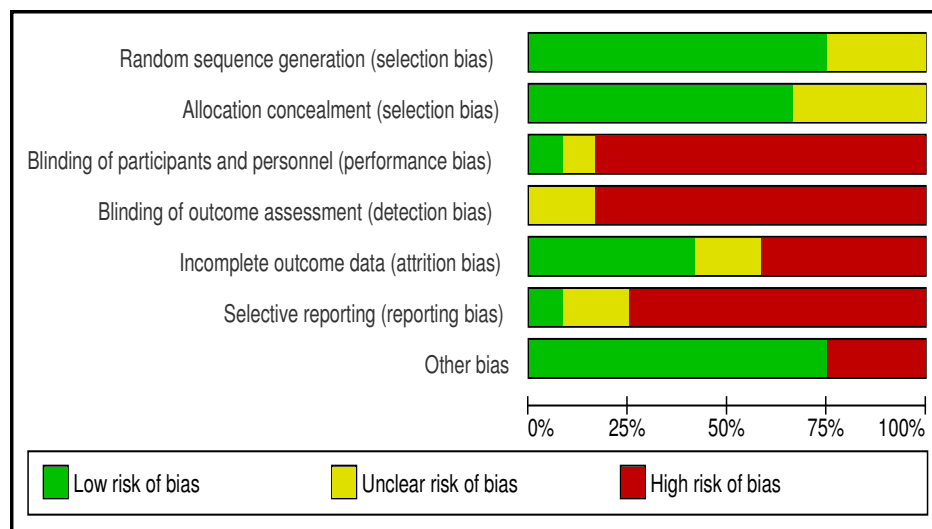
Sprogområde: Ubegrænset

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Artikler, som opfylder kriterier for randomiseret kontrolleret forsøg, Hb \leq 6,2 mmol/L (100 g/L) op til 6 uger postpartum, behandling (nærmere specificeret under det enkelte PICO-spørgsmål).

Antal artikler inkluderet: 12

Bilag 1

Vurdering af kvaliteten af inkluderede studier



Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

Bhandal 2006	+	+	-	-	+	-	+	+	+
Breymann 2000	?	+	+	-	+	?	+	+	+
Guerra 2012	+	+	-	-	?	-	+	?	+
Jain 2013	+	?	-	-	+	+	-	+	+
Muntaz 2011	?	?	-	-	+	-	-	?	-
Perello 2014	+	+	+	?	-	-	-	-	-
Prick 2014	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Seid 2008	+	?	-	-	+	-	-	-	+
Tan 2005	+	+	?	?	-	-	-	-	+
Van Wyck 2007	+	+	-	?	-	-	-	-	+
Verma 2011	?	?	-	-	?	-	-	-	-
Westad 2008	+	+	-	-	+	-	-	-	+

Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Appendiks 3: Evidenstabeller

PICO 2

SOF-tabel fra Cochrane review af Peña-Rosas et al. ⁶

Does general iron supplementation cause important side-effects?						
Population: Pregnant women of all parities						
Intervention: Iron prophylaksis/treatment						
Comparison: No treatment/placebo						
Outcome	Absolut effect* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of partici-pants (studies)	Quality of evidence (GRADE)	Comments
	Control N per 1000	Intervention N per 1000				
Important outcome						

Side effects (any reported throughout the period)			1.29 (0.83 to 2.02)	2423 (11 RCTs)	Very low*	
<p>*High heterogeneity I² > 80%</p> <p>Several studies contributing data had design limitations</p> <p>Wide 95% CI crossing the line of no effect</p> <p>NB: tabellen er modificeret fra Peña-Rosas Cochrane review 2015 ⁶</p>						

PICO 8

Oral iron compared to Placebo for Anemia in pregnancy						
Patient or population: patients with Anemia in pregnancy Settings: Intervention: Oral iron Comparison: Placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Oral iron				
Preterm birth Birth before GA 37+0	Study population		Not estimable	0 (0)		See comment
	See comment	See comment				
	Moderate					
Birthweight Grams	Study population		Not estimable	0 (0)		See comment
	See comment	See comment				
	Moderate					
Mean maternal haemoglobin at end of treatment g/dl		The mean mean maternal haemoglobin at end of treatment in the intervention groups was 1.13 higher (0.98 to 1.28 higher)		215 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	

Anemia at term	Study population		Not estimable	0 (0)	See comment
	See comment	See comment			
	Moderate				
Adverse effects allergic reactions, GI side-effects	Study population		Not estimable	51 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ²
	148 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)			
	Moderate				

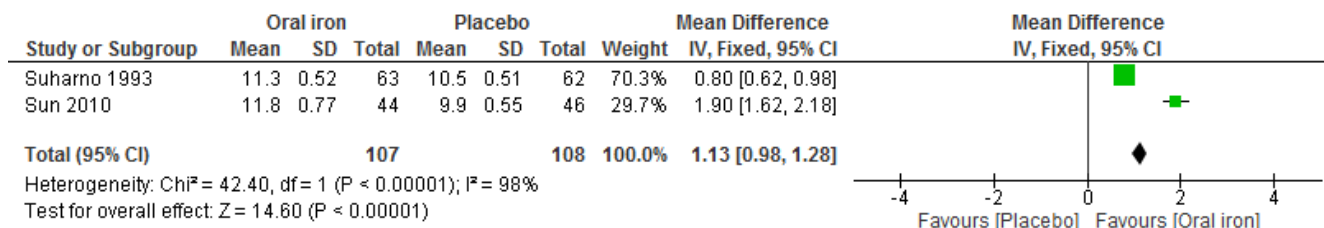
*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

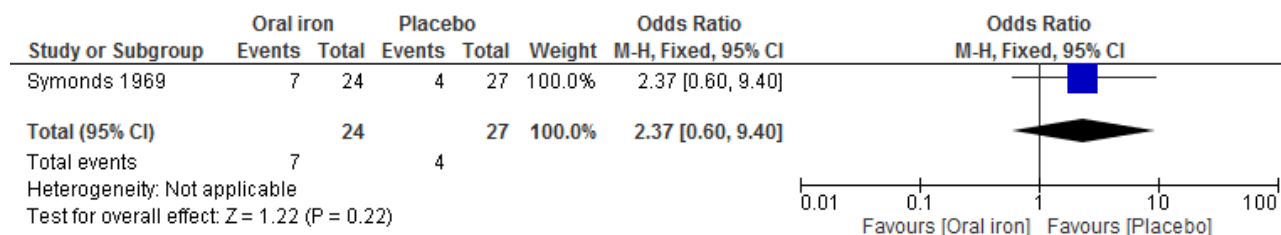
GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 2 small studies
² Only 1 small and very old study

Forest plot of comparison: 3 Oral iron vs placebo for anaemia in second or third trimester, outcome: 3.1 Mean hemoglobin at end of treatment.



Forest plot of comparison: 2 Oral iron vs placebo for anaemia in second or third trimester, outcome: 2.2 Side effects.



PICO 9

intravenous iron compared to oral iron for anemia in second and third trimester

Patient or population: patients with anemia in second and third trimester

Settings:

Intervention: intravenous iron

Comparison: oral iron

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Oral iron	Intravenous iron				
Preterm birth Labor before GA 37	Study population		Not estimable	100 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	See comment	See comment				
	Moderate					
Birthweight grams	The mean birthweight in the control groups was 3110 gram	The mean birthweight in the intervention groups was 43.85 higher (71.04 lower to 158.73 higher)		346 (4 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,4,5}	
Mean maternal haemoglobin at end of treatment	The mean mean maternal haemoglobin at end of treatment in the control groups was 10.53 g/dl	The mean mean maternal haemoglobin at end of treatment in the intervention groups was 0.77 higher (0.27 to 1.27 higher)		606 (7 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,4}	

Anemia at term haemoglobin over 11 g/dl at birth ⁶	Study population	OR 13.05	90	⊕⊕⊕⊖
	378 per 1000	888 per 1000 (630 to 974)	(2.8 to 60.92)	(1 study) low ^{1,2}
	Moderate			
Adverse effects allergic reactions, GI side-effects	Study population	OR 0.31	730	⊕⊕⊕⊕
	272 per 1000	104 per 1000 (73 to 149)	(0.21 to 0.47)	(8 studies) moderate ¹
	Moderate			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Ingen blinding

² Kun et lille studie

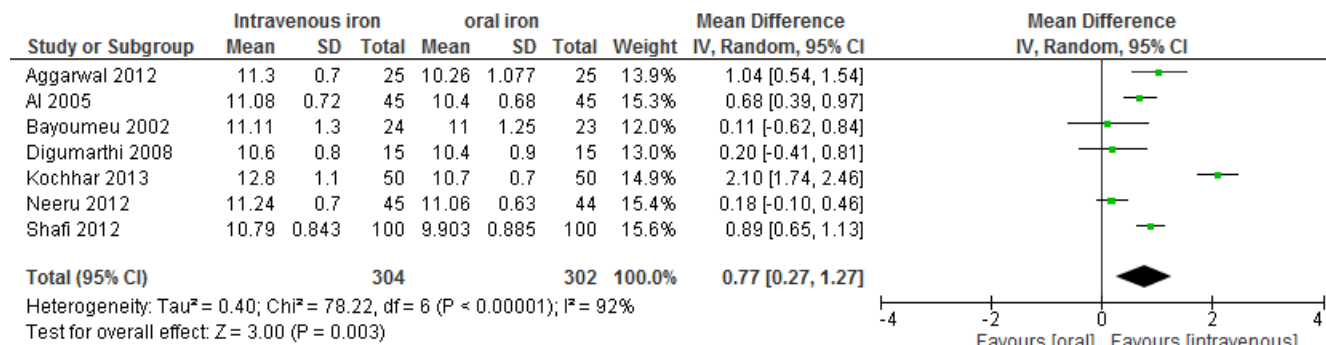
³ Ingen endte med præterm fødsel

⁴ Høj heterogenitet

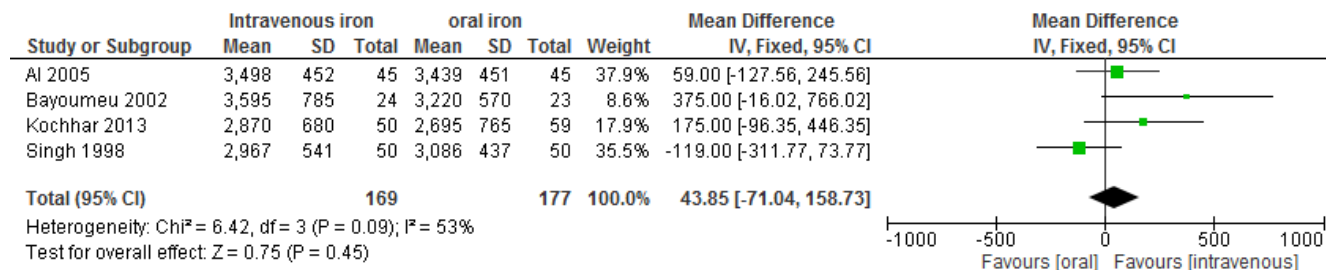
⁵ Store confidensintervaller

⁶ Ingen har angivet anæmi ved fødslen målt ved haemoglobin under 10,5 g/dl

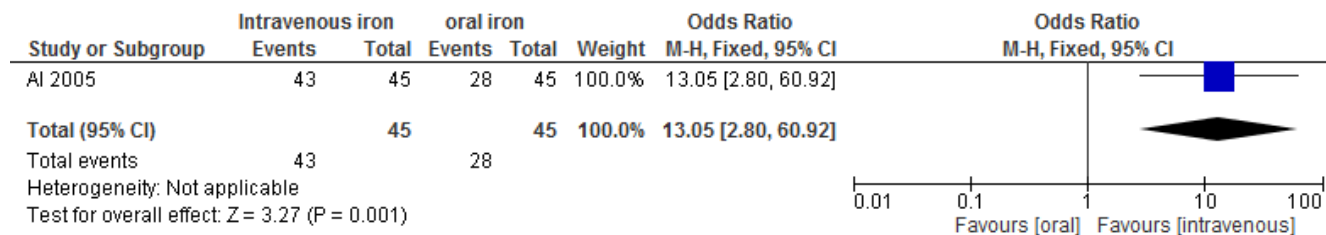
Forest plot of comparison: 1 Oral iron vs intravenous iron for anemia in second or third trimester, outcome: 1.4 Mean haemoglobin at end of treatment^{73;101-106}.



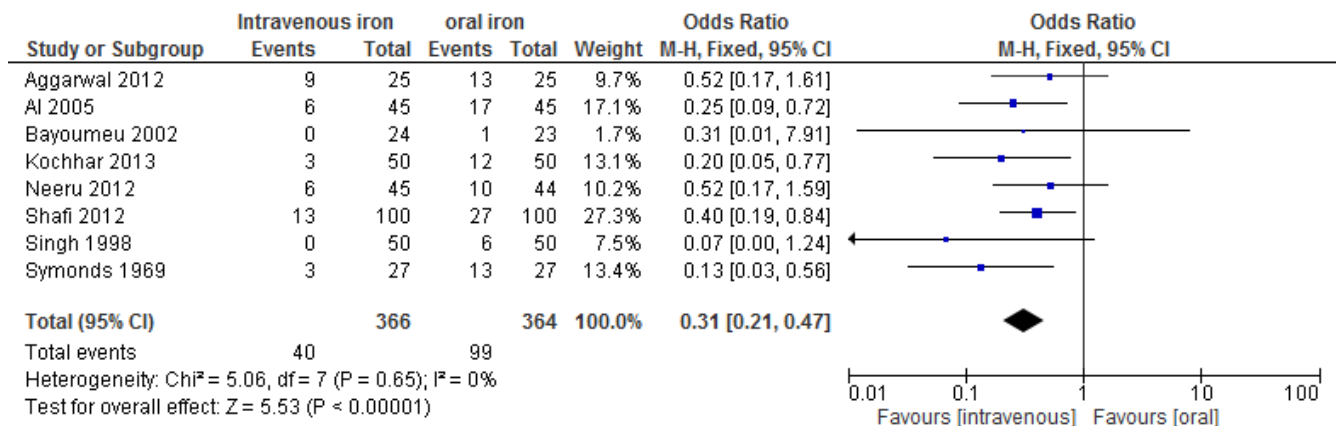
Forest plot of comparison: 1 Oral iron vs intravenous iron for anaemia in second or third trimester, outcome: 1.2 Birthweight ^{73;102;103;107}.



Forest plot of comparison: 1 Oral iron vs intravenous iron for anaemia in second or third trimester, outcome: 1.3 Haemoglobin over 6.5mmol/L (11 g/dL) at birth ¹⁰².



Forest plot of comparison: 1 Oral iron vs intravenous iron for anaemia in second or third trimester, outcome: 1.5 Adverse effects ^{36;73;101-103;105-107}.



PICO 16

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	oral iron treatment	no treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relief of anaemia symptoms < 4 weeks - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Relief of anaemia symptoms > 4 weeks - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Mean Hb value < 4 weeks - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Mean Hb value > 4 weeks (follow up: mean 42 days; assessed with: Biochemical measure, g/L)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	75	75	-	MD 6 more (13.4 fewer to 25.4 more)	⊕⊕○○ LOW ¹²	IMPORTANT
Red blood cell transfusion as rescue treatment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	oral iron treatment	no treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serious adverse effect of treatment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Other adverse effect of treatment (follow up: mean 42 days; assessed with: clinically) ^a												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	publication bias strongly suspected ³	21/75 (28.0%)	32/75 (42.7%)	RR 0.66 (0.42 to 1.03)	145 fewer per 1000 (from 13 more to 247 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ¹²³	IMPORTANT
								42.7%		145 fewer per 1000 (from 13 more to 247 fewer)		

MD – mean difference, RR – relative risk

Footnotes:

1. Open label study design
2. Small sample size, single study
3. Adverse events not reported separately.

PICO 17

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous iron	oral iron	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relief of anaemia symptoms < 4 weeks (fatigue) (follow up: mean 4 weeks; assessed with: Fatigue Linear Analog Scale; Scale from: 0 to 100) ^b												
1	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	serious ²	publication bias strongly suspected ³	164	158	-	MD 3.3 fewer (8.04 fewer to 1.44 more)	⊕○○○ VERY LOW ¹²³	IMPORTANT
Relief of anaemia symptoms > 4 weeks (fatigue) (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Fatigue Linear Analog Scale; Scale from: 0 to 100) ^a												

^a For dette PICO-spørgsmål er der kun rapporteret andre bivirkninger i form af rygsmerter.

^b Anæmisymptomet fatigue/træthed

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous iron	oral iron	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	serious ²	publication bias strongly suspected ³	165	164	-	MD 2.1 fewer (6.77 fewer to 2.57 more)	⊕○○○ VERY LOW ¹²³	IMPORTANT
Mean Hb value < 4 weeks (follow up: mean 17,5 days; assessed with: Biochemically, g/L)												
4	randomised trials	serious ⁴	very serious ⁵	not serious	serious ²	publication bias strongly suspected ³	109	121	-	MD 7.13 more (2.12 fewer to 16.37 more)	⊕○○○ VERY LOW ²³⁴⁵	IMPORTANT
Mean Hb value > 4 weeks (follow up: mean 46 days; assessed with: Biochemically, g/L)												
3	randomised trials	serious ⁴	serious ⁵	not serious	serious ²	publication bias strongly suspected ²	86	98	-	MD 1.3 more (4.59 fewer to 7.19 more)	⊕○○○ VERY LOW ²⁴⁵	IMPORTANT
Red blood cell transfusion as rescue treatment (follow up: mean 62 days; assessed with: medical records)												
2	randomised trials	serious ⁴	not serious	not serious	serious ⁶	publication bias strongly suspected ³	4/80 (5.0%)	12/92 (13.0%)	RR 0.43 (0.15 to 1.19)	74 fewer per 1000 (from 25 more to 111 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ³⁴⁶	CRITICAL
								10.1%				
Serious adverse effect of treatment (follow up: mean 42 days; assessed with: Clinically/biochemically) ^c												
7	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ³	37/509 (7.3%)	41/524 (7.8%)	RR 0.90 (0.60 to 1.37)	8 fewer per 1000 (from 29 more to 31 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ¹³	CRITICAL
Other adverse effect of treatment (follow up: mean 42 days; assessed with: Clinically/biochemically) ^d												
8	randomised trials	very serious ¹	serious ⁵	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ³	74/549 (13.5%)	129/564 (22.9%)	RR 0.67 (0.41 to 1.11)	75 fewer per 1000 (from 25 more to 135 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ¹³⁵	IMPORTANT

^c I dette PICO spørgsmål blev følgende alvorlige bivirkninger rapporteret: Mortalitet, infektioner, leverpåvirkning, nældefeber (på allergisk basis, underforstået), alvorlige bivirkninger – ikke specificeret af artikelforfattere, anafylaksi, arytmie.

^d I dette PICO spørgsmål blev følgende øvrige bivirkninger rapporteret: alle gastrointestinale symptomer, hovedpine, irritation på indstiksstedet, udslet, hedeture, muskelkramper, smerter (ej nærmere specificeret).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous iron	oral iron	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
								27.6%		91 fewer per 1000 (from 30 more to 163 fewer)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Open label design combined with a subjective outcome measure.
2. Broad confidence intervals for raw means and small sample size: likely to lower confidence in effect.
3. At least one study suitable for this comparison was terminated by trial sponsors. This trial had fatigue as a preplanned outcome. This raises serious concern on the amount of unpublished results which may have been unfavorable to trial sponsors.
4. Open label study design
5. Heterogeneity: $I^2 > 30\%$

Small sample size

PICO 18

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous iron with oral iron	oral iron	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relief of anaemia symptoms < 4 weeks (follow up: mean 14 days; assessed with: Visual Analogue Scale ≥ 7) ^e												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	3/36 (8.3%)	5/36 (13.9%)	RR 0.60 (0.15 to 2.33)	56 fewer per 1000 (from 118 fewer to 185 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	IMPORTANT
								13.9%		56 fewer per 1000 (from 118 fewer to 185 more)		
Relief of anaemia symptoms > 4 weeks (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Visual Analogue Scale ≥ 7)												

^e Anæmisymptomer: VAS-scale > eller < 7 = dichotome data. < 4 uger = 2 uger. > 4 uger = 6 uger.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous iron with oral iron	oral iron	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ³	none	3/36 (8.3%)	1/36 (2.8%)	RR 3.00 (0.33 to 27.50)	56 more per 1000 (from 19 fewer to 736 more)	⊕○○○ VERY LOW ¹³	IMPORTANT
								2.8%		56 more per 1000 (from 19 fewer to 737 more)		
Mean Hb value < 4 weeks (follow up: mean 14 days; assessed with: Biochemically, g/L)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	36	36	-	MD 0 (4.39 fewer to 4.39 more)	⊕⊕○○ LOW ¹²	IMPORTANT
Mean Hb value > 4 weeks (follow up: mean 42 days; assessed with: Biochemically, g/L)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	36	36	-	MD 0 (4.39 fewer to 4.39 more)	⊕⊕○○ LOW ¹²	IMPORTANT
Red blood cell transfusion as rescue treatment (follow up: mean 28 days; assessed with: medical records)												
2	randomised trials	serious ¹⁴	not serious	not serious	serious ²	none	2/56 (3.6%)	2/56 (3.6%)	RR 1.00 (0.15 to 6.72)	0 fewer per 1000 (from 30 fewer to 204 more)	⊕⊕○○ LOW ¹²⁴	CRITICAL
								2.8%		0 fewer per 1000 (from 24 fewer to 159 more)		
Adverse effect of treatment, pooled (follow up: mean 42 days; assessed with: Clinically/biochemically) ^f												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	2/36 (5.6%)	13.9%	RR 0.40 (0.08 to 1.93)	83 fewer per 1000 (from 128 fewer to 129 more)	⊕⊕○○ LOW ¹²	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

^f I dette PICO-spørgsmål har vi været nødt til at samle alvorlige og øvrige bivirkninger. Hvis man skulle adskille alvorlige fra øvrige, kunne vi ikke rapportere noget, idet det ene studie oplyser samtlige bivirkninger SAMLET for hver arm (rapporteret her) og det andet studie benævner antallet af de enkelte bivirkninger, men samlet på tværs af armene (ikke rapporteret her).

1. Included study was double blinded, but had a high risk of attrition and reporting bias.
2. Small sample size
3. Broad confidence intervals for raw means and small sample size: likely to lower confidence in effect.

Second included study was open label

PICO 19

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	red blood cell transfusion	non-transfusion	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relief of anaemia symptoms < 4 weeks (fatigue) (follow up: mean 4 weeks; assessed with: Multidimensional Fatigue Inventory; Scale from: 4 to 20) [§]												
1	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	198	190	-	MD 0.8 fewer (1.53 fewer to 0.07 fewer)	⊕⊕○○ LOW ¹	IMPORTANT
Relief of anaemia symptoms > 4 weeks (fatigue) (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Multidimensional Fatigue Inventory; Scale from: 4 to 20)												
1	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	164	154	-	MD 0.25 fewer (1.22 fewer to 0.72 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	IMPORTANT
Mean Hb value < 4 weeks (follow up: mean 4 weeks; assessed with: Biochemical measure, g/L)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	serious ³	none	258	261	-	MD 16.1 more (7.18 more to 25.02 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	IMPORTANT
Mean Hb value > 4 weeks (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Biochemical measure, g/L)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	not serious	none	258	261	-	MD 2.3 more (0.27 more to 4.33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	IMPORTANT
Serious adverse effect of treatment (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Clinically/biochemically) ^h												

[§] Fatigue < 4 uger = 3 dage. Fatigue > 4 uger = 6 uger

^h I dette PICO spørgsmål blev følgende alvorlige bivirkninger rapporteret: Infektioner, thromboemboliske events, intolerance af parenteral jern.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	red blood cell transfusion	non-transfusion	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious ^{1,4}	not serious	not serious	not serious	none	24/258 (9.3%)	27/261 (10.3%)	RR 0.90 (0.53 to 1.52)	10 fewer per 1000 (from 49 fewer to 54 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,4}	CRITICAL
							10.3%	10 fewer per 1000 (from 49 fewer to 54 more)				
Other adverse effect of treatment (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Clinically/biochemically) ⁱ												
1	randomised trials	very serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	3/258 (1.2%)	0/261 (0.0%)	RR 7.08 (0.37 to 136.41)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3}	IMPORTANT
Transfusion reactions (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Clinically/biochemically) ⁱ												
1	randomised trials	very serious ^{2,5}	not serious	not serious	serious ³	none	4/258 (1.6%)	0/261 (0.0%)	RR 9.10 (0.49 to 168.25)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3,5}	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Open label study design combined with a subjective outcome measure.
2. Open label study design
3. Broad confidence intervals for raw means.
4. Method for detection of thromboembolic events was not described.
5. The women were not systematically screened for the presence of antibodies.

ⁱ I dette PICO spørgsmål blev følgende øvrige bivirkninger rapporteret: Feber, udslet.

^j Inklusiv dannelse af irregulære antistoffer.

Appendiks 4: Patientvejledning

Der henvises til Patienthåndbogen: <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/blod/symptomer/blodmangel-anaemi/>

Appendiks 5: Praktisk håndtering af gravide med jernmangel eller jernmangelanæmi og jernpræparater

Optimal jernbehandling: Oral jernbehandling tages en gang dagligt – gerne lige inden sengetid og uafhængig af måltid og anden medicin eller kosttilskud. Hvis jernpræparat er uden c-vitamin tages jerntablet med et glas juice (vand ved diabetes). Vitamintilskudstabletter indeholder calcium, polyphenoler, zink og manganese, som nedsætter jernabsorptionen. Kød og vitamin C øger jernabsorption fra duodenum og jejunum. Te, kaffe, fuldkornsprodukter, bælgrugter, chokolade, mælk og mælkeprodukter nedsætter jernabsorptionen med ca. 40%.

Anamnese og interaktion: Jern kan hæmme optagelsen af anden medicin, herunder methyldopa. En grundig anamnese om ALLE kosttilskud og anden medicin er vigtig. Derudover kostvaner – hyperemesis, vegetar, anden diæt? I indlægsseddel for Jern C og Apovit GraviJern anbefales minimum 4 timer mellem indtag af methyldopa og jern.

Opfølgning på behandling: Mål hæmoglobin og ferritin en måned efter opstart. Ved behandlingseffekt da ny kontrol efter yderligere 8 uger. Ved behandlingssvigt check for compliance og/eller øg dosis. Ved svær malabsorption overvej IV-jern.

Obstipation: Ved obstipation anbefales laksantia så som magnesia eller movicol. Jernbehandling kan ved bivirkninger tages hver 2. eller 3. dag.
Screening efter 1. trimester: Hvis pt. ikke er screenet i 1. trimester bør der screenes med hæmoglobin og ferritin så tidligt som muligt efter. Ved normale fund behøver man ikke screene yderligere med mindre der tilstøder blødning eller anden svær sygdom, der kan påvirke fødeindtag.

Der findes et utal af præparater med jern, forskellige jernsalte og chelater på markedet. Nedenstående udpluk er vejledende. Det bemærkes, at en del helseprodukter indeholder for lidt jern til behandling af jernmangel og jernmangelanæmi. Coatede præparater* bør undgås pga. for lav absorption.

Navn	Indhold	Profylaksedosis 40 -50 mg/dg	Jernmangel 60-80 mg/dg	Jernmangelanæmi 100 mg/dg
GraviJern	ferrofumarat	2 tabl dgl: 52 mg	3 tabl dgl	4 tabl dgl
GraviJern (multitabs)	ferrofumarat	1 tabl dgl: 40 mg	2 tabl dgl	3 tabl dgl
Jern C	ferrofumarat	1 tabl hver 2. dag: 50 mg	1 tabl dgl	1 tabl dgl
Kräterblaut	1 mg/ml ”jern”	40 ml dgl: 40 mg	Anbefales ikke	Anbefales ikke
Aminojern	ferrochel bisglycinat	1-2 tabl dgl: 25-50 mg	3 tabl dgl	4 tabl dgl
Hemojern	ferrofumerat og hgb pulver	4 tabl dgl: 40 mg	Anbefales ikke	Anbefales ikke
Ferro Duretter*	ferrosulfat	1 tabl hver 2. dag: 50 mg	1 tabl	1 tabl *2
Glycifer	ferrosulfat	23-28 dr dgl: 40-50mg	42 dr	56 dr

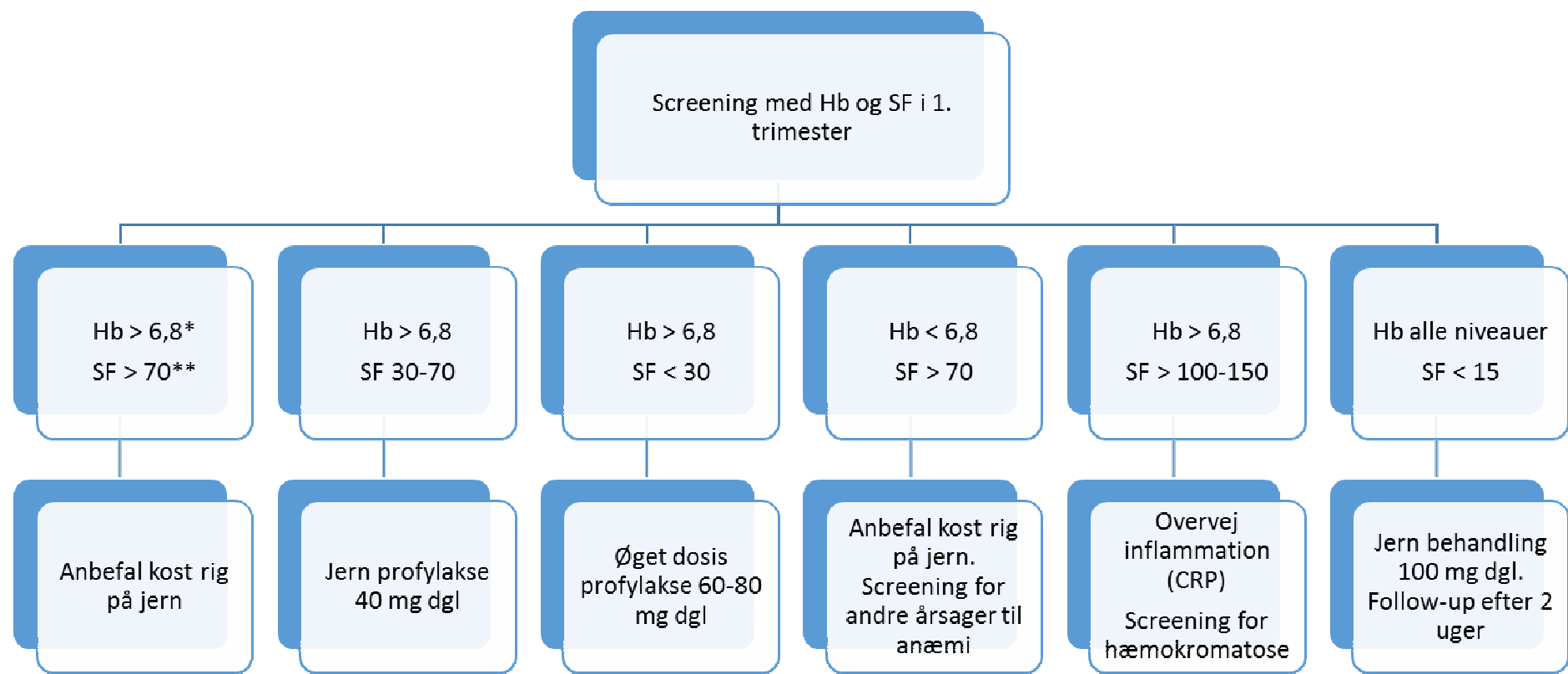
Det gælder for alle præparaterne :

- at de skal tages 1 gang dagligt for at optimere optaget, da hepsidin stiger og mindsker optag 24 timer efter en jern dosis.
- de skal tages mellem måltider med et glas vand. F.eks. ved sengetid

Der er interaktioner med flere præparater, de mest relevante i den obstetriske population:

- Zink og levothyroxin skal dosisjusteres
- Antacida med magnesium tages 2 timer forskudt
- Methyldopa og doxycyklin 4 timer forskudt

Appendiks 6: Flowchart for individualiseret jernbehandling



Hæmoglobin (Hb) mmol/L; Serum ferritin (SF) µg/L