

Paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie: moet zwangerschap ontraden worden?

Auteurs E.T. Korthof, S.M. Sijsma, J. van Roosmalen, F.J.M. van der Meer, A. Brand

Trefwoorden baring, paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie, risico's, zwangerschap

Samenvatting

Ondanks een optimale begeleiding treden tijdens de zwangerschap van vrouwen met paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie frequent complicaties op zoals trombose, infecties en hemolyse. Deze complicaties kunnen leiden tot aanzienlijke maternale morbiditeit en mortaliteit. Spontane abortus, intra-uteriene vruchtdood en vroeggeboorte kunnen de foetus bedreigen.

In dit artikel worden de literatuurgegevens omtrent zwangerschap bij paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie beschreven. Daarnaast worden op grond van deze gegevens en ervaringen van de auteurs overwegingen omtrent preconceptioneel advies en begeleiding tijdens de zwangerschap en de bevalling geformuleerd.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2005;2:210-5)

Inleiding

Paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH) is een verworven monoklonale aandoening van een deel van de hematopoëtische stamcellen met een prevalentie van 1-10 per miljoen individuen.^{1,2} PNH komt zowel voor bij kinderen als bij volwassenen, met een man/vrouw ratio van 1:1,2.³ De ziekte kan geïsoleerd en gecombineerd met aplastische anemie of het myelodysplastisch syndroom (MDS) voorkomen.^{1,4,5}

Door een mutatie in het *PIG-A*-gen is er een afwijkende synthese van het glycosylfosfatidylinositol (GPI)-ankereiwit. Dit glycolipideanker in de celmembraan draagt oppervlaktemarkers als 'decay accelerating factor' (DAF; CD55) en 'membrane inhibitor of reactive lysis' (MIRL; CD59). Met name CD59 inhibeert het complement 'membrane attack complex' (MAC) en beschermt de cel tegen lysis.^{2,4} Bij activering van het complement hemolyseert de afwijkende klonale populatie erythrocyten. PNH wordt gekarakteriseerd door chronische hemolytische anemie met paroxysmale exacerbaties, hemoglobulinurie, granulocytopenie, trombocytopenie, AA, trombose en een toegenomen vatbaarheid voor infecties.^{1,2,4,6,7}

Het beloop van PNH is chronisch, hoewel een spontane remissie kan voorkomen. De gemiddelde overleving tien jaar na diagnose is 65% en vijftien jaar na diagnose 48%.³ Van de patiënten die overlijden door een complicatie van PNH, overlijdt een kwart als gevolg van trombose.⁸ Het relatief risico (RR) van overlijden neemt na een eerste trombose met een factor 10 toe.^{3,9}

De grootte van de PNH-kloon bepaalt de kans op trombose. Patiënten met een PNH-kloon groter dan 50% hebben een significant grotere cumulatieve incidentie van trombose dan patiënten met een kleinere kloon.⁹⁻¹¹ Grote PNH-klonen zijn ook geassocieerd met een toegenomen antitrombineactiviteit en verminderde proteïne-S-activiteit. Ook is er een omgekeerd evenredig verband tussen de grootte van de kloon en de activering van het fibrinolytische systeem.¹²

Zwangerschappen bij PNH-patiënten worden weinig beschreven. De Engelstalige en Nederlandstalige literatuur beschrijft iets meer dan 100 zwangerschappen bij 67 vrouwen met PNH.^{2,13} In dit artikel worden deze literatuurgegevens en ervaringen van de auteurs beschreven in een poging te bepalen of

zwangerschap bij vrouwen met PNH ontraden moet worden. Tevens worden er aanbevelingen gegeven voor de begeleiding van deze zwangerschappen met een hoog risico.

Literatuurgegevens en eigen ervaringen: klinische aanbevelingen

Mogelijke complicaties bij zwangere vrouwen met PNH

Verschijselen van PNH zoals trombose, anemie en hemolyse kunnen verergeren tijdens de zwangerschap en in het kraambed. In 2000 hebben Ray et al. een literatuuroverzicht gepubliceerd van 33 zwangerschappen, waaruit bleek dat bij 25% van de zwangere vrouwen met PNH de diagnose voor het eerst tijdens of vlak na de zwangerschap wordt gesteld. Dit zou er op kunnen wijzen dat een zwangerschap de verschijnselen van PNH versterkt. De maternale mortaliteit tijdens de zwangerschap was 20,8% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 7,3-39%).⁸ Op de afdeling Verloskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum werden 3 vrouwen tijdens 4 zwangerschappen begeleid. Bij twee zwangerschappen trad een spontane abortus op en bij de twee andere zwangerschappen werd er een gezond kind geboren.² Een derde vrouw is nu >20 weken zwanger, zij gebruikt Fraxiparine®.

Een frequent optredende complicatie is trombose. Fysiologische veranderingen in de bloedstolling gedurende de zwangerschap, gericht tegen het bloedverlies bij de bevalling, leiden tot een verhoogd risico op trombose. Het aan PNH-inherente risico op trombose wordt zo tijdens de zwangerschap en tijdens de postpartumperiode nog versterkt. Bij circa 12% (BI 3,4-25,2%) van de zwangerschappen treedt trombose op, het meest in de venae hepaticae (Budd-Chiari-syndroom) en de cerebrale venen.^{1,2,8,9,13} Van de vier PNH-patiënten die een ernstige trombose maakten, overleden er drie.⁸ Deze hoge morbiditeit en mortaliteit maakt profylactische interventie met anticoagulantia noodzakelijk. Hierbij moet aangetekend worden dat een voorgaande zwangerschap zonder trombose niet voorspellend is voor een (ernstige) trombose tijdens de volgende zwangerschap.

Trombosepreventie

Zodra een zwangerschap bij een vrouw met PNH is vastgesteld moet, conform het beleid in een andere situatie met een verhoogd risico op trombose, gestart worden met antistolling door middel van laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) in een profylacti-

sche dosering.^{8,9} Patiënten die al een antistollingsbehandeling krijgen, continueren deze in de vorm van LMWH.^{14,15} Er zijn in de literatuur geen gegevens over de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met LMWH bij patiënten met PNH tijdens de zwangerschap.

Coumarines (fenprocoumon, acenocoumarol) zijn gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester en in de laatste weken voor de partus vanwege respectievelijk teratogeniciteit en bloedingen bij de vrouw en bij de foetus. Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (tot 36 weken) kunnen deze middelen eventueel worden gegeven, hoewel de voorkeur uitgaat naar LMWH.¹⁴ Deze voorkeur berust mede op het feit dat, rekening houdend met het hoge percentage vroeggeboortes bij PNH-patiënten, de termijn van veilig stoppen met coumarines niet goed te bepalen is.

Ongefractioneerde heparine ('unfractionated heparin'; UFH) en LMWH zijn in gelijke mate effectief en veilig. Om praktische redenen wordt tegenwoordig in feite altijd gekozen voor een LMWH-behandeling. Omdat heparines de placenta niet passeren, bestaat er hiermee geen gevaar voor de foetus.⁹ Mogelijke complicaties voor de zwangere PNH-patiënte door het gebruik van LMWH zijn bloedingen, heparinegeïnduceerde trombocytopenie ('heparin-induced thrombocytopenia'; HIT) en osteoporose.¹⁵ Het risico op bloedingen bij gebruik van een lage, profylactische dosering LMWH is gering, maar kan toenemen door een ook aanwezige trombocytopenie. Hoewel HIT een zeldzame complicatie is, kunnen de gevolgen van een daarbij optredende trombose catastrofaal zijn. Het is noodzakelijk, mede vanwege de versterking van trombocytopenie tijdens de zwangerschap, het trombocytenaantal regelmatig te bepalen. In geval van een trombocytopenie ($<30 \times 10^9/l$) dient het risico van trombose afgewogen te worden tegen het risico van bloedingen.

LMWH in een profylactische dosering geeft geen noemenswaardige verhoging van het bloedverlies tijdens de partus. Bij een geprotaheerd beloop van de partus kan eventueel een dosering overgeslagen worden, maar het is geen probleem de partus onder LMWH-profylaxe te laten plaatsvinden. In ieder geval dient de profylaxe zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen 12 uur post partum hervat te worden en te worden voortgezet tot en met zes weken post partum.^{6,14}

Er kan worden doorgedaan met de LMWH of men kan overstappen op coumarines. In het laatste geval wordt LMWH gegeven totdat met coumarine een

‘international normalized ratio’ (INR) van 2,0 of hoger is bereikt.¹⁴ LMWH komt niet in de moedermelk. In het algemeen wordt acenocoumarol geprefereerd boven fenprocoumon indien coumarine gebruikt wordt tijdens de borstvoeding. Het kind dient extra vitamine K te krijgen.

Behandeling trombose

Als er tijdens de zwangerschap trombose ontstaat, moet therapeutische antistolling worden gegeven.^{8,9,14,15} Dit kan met i.v. UFH op geleide van de ‘activated partial thromboplastin time’ (APTT) of met therapeutische doseringen LMWH. Hoewel hierover in de literatuur geen gegevens zijn voor PNH-patiënten zal, naar analogie met andere patiënten, meestal om praktische redenen gekozen worden voor LMWH. Een nadeel van LMWH is dat het moeilijker te couperen is. Als er, bijvoorbeeld vanwege de mate van trombocytopenie, extra voorzichtigheid is geboden dan kan beter UFH worden gegeven. Vanwege de i.v. toediening en de noodzakelijke controle van de APTT zal dit klinisch moeten gebeuren. De dosering van LMWH is afhankelijk van het gebruikte preparaat. Vrijwel altijd wordt een 1 dd dosering gegeven, omdat dit voor de patiënt makkelijker is. Het is echter vanuit farmacokinetisch oogpunt beter een 2 dd toediening te verkiezen.

Het is aan te bevelen om tijdens de zwangerschap de LMWH-behandeling te monitoren met een anti-Xa-bepaling. Bloedafname moet dan 4 uur na de injectie plaatsvinden en de gewenste spiegel is 0,6-1,0 U/ml bij 2 dd toediening en 1,0 –2,0 U/ml bij 1 dd toediening.¹⁶ Bij patiënten met een ernstige trombocytopenie is het aan te raden met behulp van transfusies het trombocytenaantal tenminste boven de $30 \times 10^9/l$ te houden, zodat het bloedingsrisico wordt verminderd.

Bij de partus moet de therapeutische dosering van de UFH enkele uren voor de partus worden onderbroken of worden verlaagd. Bij toediening van LMWH hangt het precieze beleid af van het moment van de partus ten opzichte van de laatst toegediende dosis. De behandeling wordt bij voorkeur kort onderbroken door een injectie over te slaan. Indien de partus langdurig verloopt, kan zo nodig een keer een profylactische dosis worden gegeven. Post partum dient de antistolling zo snel mogelijk weer te worden hervat. De duur van de behandeling is tenminste zes weken of langer, afhankelijk van de indicatie.

Bij een acute trombose zijn trombolytica zelden geïndiceerd, maar het gebruik ervan kan overwogen

worden bij ernstige levervenetrombose (Budd-Chiari-syndroom).⁹ Ervaringen met het gebruik hiervan zijn niet gevonden in de geraadpleegde literatuur.

Behandeling anemie/trombocytopenie

Zowel de hemolytische anemie, trombocytopenie als aplastische anemie kunnen verergeren tijdens de zwangerschap, hetgeen tot een grotere transfusiebehoefte leidt.^{8,9} Transfusies dienen (ook buiten de zwangerschap) compatibel te zijn voor ABO-Rh- en Kell-antigenen ter preventie van allo-antistoffen, die hemolytische ziekte van de pasgeborene kunnen veroorzaken. Bij ongeveer de helft van de (niet-zwangere) PNH-patiënten verbetert de anemie met prednison (60 mg) op alternerende dagen. Met het gebruik van corticosteroïden kan de transfusieafhankelijkheid afnemen. Vanwege de kans op een intra-uteriene groeivertraging en andere complicaties bij moeder en kind kan men, tenzij het bekend is dat de hemolyse reageert op prednison, beter hiervan af zien. In ieder geval dient bij het gebruik van steroïden echografische controle plaats te vinden.

Idealiter dient het trombocytenaantal tijdens de zwangerschap en de LMWH-behandeling boven de $30 \times 10^9/l$ gehouden te worden en aan het eind van de zwangerschap boven de $50 \times 10^9/l$ te zijn. Hiermee wordt het risico van bloedingen tijdens de bevalling geminimaliseerd.¹ Meestal zijn trombocytentransfusies de enige mogelijkheid om het aantal te verbeteren.

De totale maternale mortaliteit is hoog (5,8-20,8%).^{6-8,17} Naast trombose zijn infecties en bloedingen veel voorkomende doodsoorzaken. Ook een recidief van aplastische anemie kan tot de dood leiden.⁵

Risico's voor de foetus

Vroeggeboorte is een complicatie die vaak voorkomt bij PNH-patiënten (16-54,8%).⁸ Aangezien Scanlon et al. in de algemene populatie aantonden dat een maternale anemie tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap het risico van vroeggeboorte doet toenemen (‘odds ratio’ (OR) bij een matige tot ernstige anemie tijdens het eerste trimester 1,68; 95% BI 1,29-2,21), wordt tijdens de zwangerschap van een PNH-patiënte geadviseerd het Hb-gehalte boven de 6,5 mmol/l te houden.^{1,6,18} Een maternale anemie is niet geassocieerd met een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap. Naast vroeggeboorte zijn er nog andere ernstige complicaties zoals intra-uteriene vruchtdood en perinatale sterfte. Bij ongeveer 30% van de ruim

100 PNH-patiënten eindigt een zwangerschap met een spontane abortus of intra-uteriene vruchtdood.^{2,7} De perinatale sterfte bedraagt 8,8% (BI 1,9-23,7).¹⁸ Na de geboorte vertonen de groei en de ontwikkeling geen bijzonderheden.⁹

Wijze van bevallen en pijnbestrijding tijdens de bevalling

Vanwege de mogelijke ernstige complicaties kan de bevalling het beste plaats vinden in een ziekenhuis dat gespecialiseerd is in bevallingen met een hoog risico op complicaties. Gezien het extra verhoogde risico van trombose bij een keizersnede heeft een vaginale baring de voorkeur.¹⁴ Juist bij PNH-patiënten is het belangrijk de pijn bij de bevalling zo veel mogelijk te verlichten, omdat pijn en stress het complementsysteem kunnen activeren.^{7,16} Bij een vaginale bevalling kan er voor worden gekozen epidurale analgesie toe te passen.¹⁹ Met name de neuroaxiale blokkade lijkt effectief voor de moeder en onschadelijk voor de foetus. Het plaatsen van een epidurale katheter kan echter bij patiënten met een trombocytopenie en/of gebruik van LMWH bloedingen in de epidurale ruimte veroorzaken. Een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie wordt aanbevolen.¹⁸ Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in een therapeutische dosering is eveneens 24 uur.¹⁹

Post partum dient regelmatig een controle plaats te vinden op verschijnselen die zouden kunnen wijzen op het ontstaan van een spinaal hematoom zoals een langere duur dan verwacht van de blokkade, toename in de intensiteit van de blokkade, ontstaan van motorische/sensibele uitval na een vrij interval en heftige pijn onder in de rug, eventueel uitstralend in de benen.

Medicatie tijdens de zwangerschap

Veel PNH-patiënten gebruiken medicatie. Niet alle medicatie kan echter tijdens de zwangerschap zonder problemen worden toegediend. Hier volgt een overzicht van (veel) gebruikte medicamenten²⁰:

- *Antithymocytenglobuline*
Over het gebruik van antithymocytenglobuline (ATG) tijdens de zwangerschap en de lactatie bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.
- *Corticosteroiden*
Van corticosteroiden is bekend dat ze de placenta

passeren en daardoor intra-uteriene groeivertraging kunnen veroorzaken.

- *Coumarines*
Coumarines passeren de placenta en zijn teratogeen in met name de periode tussen 6 en 10 weken van de zwangerschap. Daarnaast is er een risico op bloedingen bij de vrouw en de foetus tijdens de laatste weken voor de partus.
- *Deferoxamine*
Bij dierproeven is deferoxamine teratogeen gebleken. Dit middel kan daarom alleen bij dwingende indicatie gebruikt worden tijdens de zwangerschap.
- *Erythropoëtine*
Over het gebruik van erythropoëtine (EPO) tijdens de zwangerschap en de lactatie bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke kans op schade te beoordelen. Bij een patiënte die al met succes EPO gebruikt zal dit echter gecontinueerd kunnen worden.
- *Foliumzuur*
Dit geneesmiddel kan ook door PNH-patiënten gebruikt worden ter voorkoming van neurale-buisdefecten bij de foetus.
- *Ijzer*
Dit geneesmiddel kan zonder gevaar voor de vrucht worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap.
- *Laagmoleculairgewichtsheparine*
Laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) passeert de placenta niet en kan bij de partus, afhankelijk van de dosering, worden voortgezet of kortdurend onderbroken. LMWH komt niet in de moedermelk.

Bespreking

Uit dit artikel blijkt dat zwangerschap bij een PNH-patiënte een verhoogd risico op complicaties geeft voor zowel moeder als foetus. Complicaties die kunnen optreden zijn trombose, bloedingen, foetale sterfte en vroeggeboorte. Counseling kan bij een aantal individuele patiënten de risico-inschatting verbeteren om een zwangerschap al dan niet te ont-raden. Naast het noemen van deze risico's moet in de afweging de aard van de eventueel onderliggende beenmergziekte, comorbide condities, de anamnese omtrent trombo-embolische complicaties, de grootte van de kloon, de ernst van hemolyse en trombocytopenie, allo-immunisatie voor erythrocytenantigenen en de bijkomende kans op hemolytische ziekte van de pasgeborene betrokken worden.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Zwangerschap bij een patiënte met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) geeft een verhoogd risico op complicaties voor zowel de moeder als het kind. Dit verhoogde risico dient uitgebreid met de toekomstige ouders te worden besproken.
2. Een zwangere vrouw met PNH dient nauwgezet en in goede samenwerking te worden begeleid door een perinatoloog, een hematoloog en een hemostase-arts bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum.
3. Men geve profylactisch anticoagulantia gedurende de hele zwangerschap en in de postpartum-periode in de vorm van laagmoleculairgewichtsheparine. Alleen in het geval van ernstige trombocytopenie ($<30 \times 10^9/l$) dient het risico van trombose afgewogen te worden tegen het risico van bloedingen. Tijdens het tweede trimester tot de 36^e zwangerschapsweek kan eventueel acenocoumarol worden gegeven, hoewel rekening houdend met het hoge percentage vroeggeboortes bij PNH en feit dat daarmee de termijn van veilig stoppen met coumarines moeilijk te bepalen is, de voorkeur uitgaat naar laagmoleculairgewichtsheparine. Trombose tijdens de zwangerschap is een absolute indicatie voor anticoagulantia ondanks (diepe) trombocytopenie.
4. Het Hb-gehalte dient bij voorkeur $>6,5$ mmol/l te blijven.
5. Het trombocytenaantal dient $>30 \times 10^9/l$ te blijven en rond de partus $>50 \times 10^9/l$ te zijn.
6. Bij een hemolyse kan men met een proefbehandeling met corticosteroïden getracht worden de vrouw met PNH transfusieonafhankelijk te houden. Indien dit niet lukt, is de patiënt op transfusies aangewezen. Wanneer het wel lukt, moet de foetus echografisch op groei gecontroleerd worden.
7. De partus van een PNH-patiënte dient plaats te vinden in een ziekenhuis dat gespecialiseerd is in hoogrisicobevingen. De neonatoloog moet ruim van tevoren op de hoogte gebracht worden.
8. Bij voorkeur vindt de partus vaginaal plaats, met adequate pijnbestrijding.

Ondanks alle risico's is een succesvolle uitkomst eerder regel dan uitzondering. Een zwangerschap bij een PNH-patiënte hoeft daarom niet meer per definitie te worden ontraden. Het begeleiden van de zwangerschap is echter gecompliceerd en vergt een nauwe samenwerking tussen een ervaren internist-hematoloog, internist-hemostase arts en perinatoloog. De kinderarts-neonatoloog moet ruim voor de verwachte bevallingsdatum ingelicht worden.

Referenties

1. Bjorge L, Ernst P, Haram KO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet et Gynecol Scand* 2003; 82:1067-71.
2. Lange JG, Griever GER, Brand A, Van Roosmalen J. Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie en zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2308-11.
3. Socie G, Mary JY, deGramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996;348:573-7.
4. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 2004;83:193-207.
5. Tichelli A, Socie G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S, et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Int Med* 2002;137:164-72.
6. Paech MJ, Pavy TJG. Management of a parturient with

paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:188-91.

7. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG. Labor analgesia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with thrombocytopenia. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:79-82.

8. Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: Review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 2000;30:103-17.

9. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler H, Ware R, et al. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recommendations of the International PNH Interest Group [E pub ahead of print]. *Blood* 2005.

10. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587-91.

11. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J of Haemat* 2004;126:133-8.

12. Grünwald M. Plasmatic coagulation and fibrinolytic system alterations in PNH: relation to clone size. *Blood Coag Fibrinol* 2003;14:685-95.

13. Greene MF, Frigoletto FD, Claster S, Rosenthal D. Pregnancy and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:591-6.

14. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002;100:3470-8.

15. Bates SM, Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004;126:(suppl)627-44.

16. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hijers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004;126:(suppl)401-28.

17. Kjaer K, Comerford M, Gadalla F. General anesthesia for cesarean delivery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2004;98:1471-2.

18. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: Differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-8.

19. CBO: richtlijnen. Neuroaxisblokkade en antistolling. Van Zuiden Communications. 2004. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/nbasr12004.pdf/view>.

20. Farmacotherapeutisch Kompas. 2004. <http://www.cvz.kompassen.nl/fk/>.

Ontvangen 12 juli 2005, geaccepteerd 12 oktober 2005.

Correspondentieadres

Mevrouw drs. E.T. Korthof,
kinderarts/hematoloog
Mevrouw S.M. Sijtsma, medisch studente

Leids Universitair Medisch Centrum
Willem Alexander Kinder- en Jeugdcentrum,
J6-S-220

Afdeling Immunologie, Hematologie,
Oncologie, Beenmergtransplantatie en
Auto-immuunziekten

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Tel.: 071 526 15 46

E-mail: e.t.korthof@lumc.nl

Dr. J. van Roosmalen, gynecoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Verloskunde

**Dr. F.J.M. van der Meer, internist-
hemostase arts**

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Hematologie

**Mevrouw prof. dr. A. Brand, internist-
hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Immunohematologie en
Bloedtransfusiedienst

*Correspondentie graag richten aan de eerste
auteur.*

**Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.**