



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Hemolytic disease of the fetus and newborn: awareness precedes change

Winter, D.P. de

### Citation

Winter, D. P. de. (2026, March 31). *Hemolytic disease of the fetus and newborn: awareness precedes change*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4299998>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4299998>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



## NEDERLANDSE SAMENVATTING



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Hemolytische Ziekte van de Foetus en Pasgeborene

In de afgelopen tientallen jaren zijn er vele ontwikkelingen geweest die ons begrip van Hemolytische Ziekte van de Foetus en Pasgeborene (HZFP) verder hebben vormgegeven, zoals beschreven in **Hoofdstuk 1**. Zo weten we nu dat HZFP het gevolg is van antistoffen, gevormd door de moeder, tegen bepaalde bloedgroep antigenen van het (ongeboren) kind. Tijdens de zwangerschap komt de moeder in contact met rode bloedcellen van het ongeboren kind welke specifieke bloedgroepantigenen bij zich dragen. Het kind kan, door overerving via de vader, een bloedgroepantigeen hebben die de moeder niet heeft en waarbij haar afweersysteem het als lichaamsvreemd herkent en antistoffen zal vormen tegen het betreffende bloedgroepantigeen. Die antistoffen worden tijdens de zwangerschap actief over de placenta getransporteerd waar ze binden aan de rode bloedcellen van het ongeboren kind met destructie van de rode bloedcel als gevolg, ook wel bekend als hemolyse.

Hemolyse kan al vroeg in de zwangerschap leiden tot ernstige bloedarmoede bij het ongeboren kind, ook wel foetale anemie. Bij foetale anemie kan het nodig zijn om één of meerdere bloedtransfusies tijdens de zwangerschap te geven, zogenaamde intrauteriene transfusies (IUTs). Door op nationaal niveau zwangere vrouwen vroeg in de zwangerschap te screenen op de aanwezigheid van antistoffen tegen bloedgroepantigenen, de antistoffen te classificeren naar risico op ziekte bij het kind en tijdig aanvullende diagnostiek te verrichten kunnen we tegenwoordig tot op zekere hoogte voorspellen welke zwangerschappen gecompliceerd of ongecompliceerd kunnen verlopen. De zwangerschappen waarbij een reëel risico bestaat op foetale anemie worden verwezen naar het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het LUMC is het nationaal expertisecentrum voor foetale therapie.

Na de geboorte gaat de hemolyse nog door en kan hyperbilirubinemie ontstaan door de stapeling van bilirubine dat vrijkomt bij de destructie van rode bloedcellen. Een groot deel van deze kinderen kan effectief behandeld worden met intensieve fototherapie. Fototherapie, ook wel bekend als 'behandeling onder de lamp', zorgt voor de omzetting van bilirubine dat vervolgens gemakkelijk uitgescheiden kan worden. Bij een klein deel van pasgeborenen met hyperbilirubinemie is ondanks intensieve fototherapie een wisseltransfusie nodig. Bij een wisseltransfusie wordt tegelijkertijd het bloed van de pasgeborene met te veel bilirubine verwijderd, en donorbloed dat niet afgebroken kan worden door de antistoffen en vrij is van bilirubine toegediend.

Daarnaast kan enkele weken tot maanden na de geboorte nog bloedarmoede bij het kind ontstaan door de continue hemolyse die onvoldoende gecompenseerd kan worden door de aanmaak van nieuwe rode bloedcellen in het beenmerg. Ongeveer vier op de vijf kinderen hebben na geboorte nog één of meerdere transfusies nodig.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek heeft als doel ons inzicht in het ziektebeeld te vergroten en concrete aanknopingspunten te identificeren om de uitkomsten voor zwangeren en kinderen te verbeteren.

### **Van variaties in de zorg naar praktische verbeterpunten**

Vanaf de jaren vijftig van de vorige eeuw, toen de eerste bloedgroepantigenen en het begrip van alloimmunisatie werden ontdekt, is er veel aandacht uitgegaan naar de ontwikkeling en invoering van een screeningsprogramma voor HZFP. Met de introductie van RhD immunoprophylaxe, een middel waarmee alloimmunisatie in een groot deel van de zwangerschappen kan worden voorkomen, is de incidentie van het ziektebeeld in hoge-inkomenslanden vervolgens aanzienlijk afgenomen.

Echter, daardoor is wetenschappelijk onderzoek naar HZFP bemoeilijkt. Vele centra in verschillende landen zien slechts een beperkt aantal gevallen per jaar, waardoor het vrijwel onmogelijk is om grote datasets te verzamelen die nodig zijn om praktische verbeterpunten te identificeren. In uitgebreid literatuuronderzoek, beschreven in **hoofdstukken 2 en 3**, vonden wij aanwijzingen dat er grote variaties in het opsporen, vervolgen en behandelen van HZFP bestaan tussen centra. Echter, vanwege veel niet gerapporteerde data konden wij in dat onderzoek geen verbeterpunten concretiseren.

Om de uitdagingen van onderzoek naar dit inmiddels zeldzame ziektebeeld te overwinnen en concrete verbeterpunten te kunnen identificeren, zijn wij de DIONYSUS-studie gestart. DIONYSUS staat voor *Worldwide Collaboration for Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn*. In deze internationale, retrospectieve studie werkten 31 centra uit 22 verschillende landen samen om gegevens te verzamelen. Dit heeft geleid tot diverse bevindingen en aanbevelingen, beschreven in **hoofdstukken 4 en 5**.

#### *Tijdens de zwangerschap*

In **hoofdstuk 4** van dit proefschrift worden de bevindingen omtrent de behandelingen tijdens de zwangerschap beschreven. Bij meer dan 2400 zwangerschappen die in de 31 centra werden behandeld, vonden we onder andere een grote variatie in zowel het moment als de reden van verwijzing. Sommige zwangeren werden vroeg in de zwangerschap verwezen na het vaststellen van alloimmunisatie, terwijl andere

zwangeren later werden verwezen bij een verdenking op foetale anemie. Bovendien leek een latere verwijzing gepaard te gaan met een hogere incidentie van hydrops foetalis, een laat teken van foetale anemie dat wordt gekenmerkt door vochtophoping buiten de bloedbaan. Van hydrops foetalis is bekend dat dit kenmerk geassocieerd is met een hogere incidentie van een ontwikkelingsachterstand op latere leeftijd. Deze bevinding onderstreept het belang van vroegtijdige ontdekking van alloimmunisatie en verwijzing naar een expertisecentrum voor monitoring en eventuele behandeling.

Bij een deel van de zwangerschappen met alloimmunisatie kan foetale anemie ontstaan. Foetale anemie kan worden behandeld met één of meerdere IUTs. Een IUT kan op verschillende manieren worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door te transfunderen in de levervene van de foetus, in de losse navelstreng, of in de navelstrenginsertie ter hoogte van de placenta. Uit de DIONYSUS-studie bleek dat centra sterk verschilden in hun voorkeur voor een specifieke techniek. Sommige centra geven de voorkeur aan de foetale levervene, terwijl andere centra een voorkeur hebben voor de navelstrenginsertie ter hoogte van de placenta. De achterliggende redenen voor deze variatie zijn niet geheel duidelijk, al lijkt er wel een geografische verdeling te zijn. Specialisten werkzaam in Noord-Amerikaanse centra lijken voornamelijk via de navelstrenginsertie bij de placenta te transfunderen, terwijl specialisten werkzaam in Europese centra voornamelijk via de foetale levervene transfunderen.

Het is echter moeilijk om te onderzoeken welke techniek het veiligst is. Met deze internationale dataset van ruim 3600 IUTs konden wij dit vraagstuk benaderen. Daaruit bleek dat IUTs in de foetale levervene gepaard gingen met een lagere frequentie van complicaties in vergelijking met andere technieken.

Daarnaast zagen we dat sommige centra IUTs uitvoerden tot ver in de zwangerschap. Traditioneel gezien worden IUTs verricht tot een zwangerschapsduur van 34 à 35 weken, waarna een inleiding of keizersnede wordt gepland bij een zwangerschapsduur tussen de 36 en 37 weken. Een bevalling bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken wordt echter als vroeggeboorte beschouwd. In deze studie hebben wij laten zien dat IUTs veilig uitgevoerd kunnen worden tot een zwangerschapsduur van 36 weken. Deze bevinding biedt centra de mogelijkheid te onderzoeken of dit kan worden geïmplementeerd zodat een bevalling of keizersnede bij een zwangerschapsduur van 37 weken of later mogelijk is.

### *Rondom de bevalling*

In de **hoofdstukken 4 en 5** beschrijven we dat er aanzienlijke verschillen bestaan tussen centra in de gemiddelde zwangerschapsduur bij geboorte. Hoewel kinderen

met HZFP rond de 36 à 37 weken werden geboren, varieerde de gemiddelde zwangerschapsduur tussen centra van 34 tot 38 weken. Dit substantiële verschil hangt waarschijnlijk samen met verschillen in ervaring, training en de beschikbare behandelopties tijdens de zwangerschap.

Zoals eerder genoemd worden zwangerschappen met HZFP traditioneel ingeleid of wordt een keizersnede gepland bij een zwangerschapsduur van 36 à 37 weken. De achterliggende gedachte daarbij is dat het transport van antistoffen van moeder naar kind toeneemt in de laatste weken van de zwangerschap, wat in theorie kan leiden tot een ernstiger ziektebeloop na de geboorte. Wij stelden daar tegenover de hypothese dat een langere zwangerschapsduur bij geboorte, en daarmee een hogere mate van foetale maturatie, juist zou kunnen bijdragen aan een lagere ziekte-ernst en betere uitkomsten. Met gegevens van ongeveer 1400 pasgeborenen konden wij vaststellen dat kinderen die bij een zwangerschapsduur van 37 weken of later werden geboren minder vaak een wisseltransfusie nodig hadden en minder vaak bijkomende complicaties ontwikkelden dan kinderen die eerder werden geboren.

### *Na geboorte*

De behandeling na geboorte is voornamelijk gericht op het voorkomen van complicaties door hyperbilirubinemie en het op tijdig signaleren en behandelen van anemie. In **hoofdstuk 5** constateerden wij aanzienlijke verschillen tussen centra in het gebruik van onder andere wisseltransfusies en intraveneuze immunoglobulinen bij de behandeling van hyperbilirubinemie. Ongeveer één op de vier neonaten onderging een wisseltransfusie, echter tussen centra verschilde het percentage neonaten dat een wisseltransfusie kreeg van 0% tot circa 80%. Eenzelfde bevinding rapporteren wij over het gebruik van intraveneuze immunoglobulinen. Intraveneuze immunoglobulinen is een product dat bestaat uit antistoffen die worden gewonnen uit donaties. Intraveneuze immunoglobulinen behoort tot één van de behandelmogelijkheden na geboorte ter voorkoming van ernstige hyperbilirubinemie. Uit

onze studie bleek dat ongeveer twee derde van de deelnemende centra intraveneuze immunoglobulinen toepast bij ernstige hyperbilirubinemie. De veronderstelling is dat intraveneuze immunoglobulinen een wisseltransfusie zouden kunnen voorkomen, echter is hier geen overtuigend wetenschappelijk bewijs voor. Daarnaast vonden wij een grote variatie in de strategieën voor monitoring, detectie en behandeling van postnatale anemie.

### *Naar praktische verbeterpunten*

De bevindingen in hoofdstukken vier en vijf hebben een vergrootglas gelegd op ons medisch handelen tijdens de zwangerschap, rondom de bevalling en na de geboorte, waarbij we een bewustzijn hebben gecreëerd voor de mogelijke verschillen in zienswijze en daarmee de weg naar een open discussie hebben geopend. Naast de directe verbeterpunten, zoals het optimaliseren van de zwangerschapsduur bij geboorte waar mogelijk, zijn er op internationaal vlak ook verschillende initiatieven gestart om tot een uitdieping te komen van de redenen achter de variatie. Daarnaast zijn er studies, zogenoemde Delphi consensus studies, gestart om tot een consensus te komen om op basis daarvan adviezen te geven voor de management van vrouwen, foetussen en pasgeborenen met HZFP.

### **De zorgketen rondom wisseltransfusies in Nederland**

Wisseltransfusies worden uitgevoerd met speciaal samengestelde wisseltransfusie bloedproducten. Deze producten worden op bestelling bereid door Stichting Sanquin Bloedvoorziening en bestaan uit bloed en plasma van verschillende donoren. Het proces van bestellen, uitgifte en transport van deze bloedproducten kan tot enkele uren duren. Het product bevat dan rode bloedcellen die niet door de antistoffen afgebroken kunnen worden. Door een wisseltransfusie uit te voeren kan men bilirubine bij pasgeborenen met hyperbilirubinemie uit de bloedbaan verwijderen. Tot in de jaren 70 van de vorige eeuw waren wisseltransfusies de enige behandelmogelijkheid bij hyperbilirubinemie, tot de ontwikkeling en toepassing van fototherapie.

Door verbeteringen in de neonatale zorg, zoals vroege herkenning in de eerste lijn, het verder ontwikkelen van intensieve fototherapie en het toepassen van nationale richtlijnen, zijn wisseltransfusies inmiddels een zeldzame behandeling. Het was echter niet bekend hoe vaak de bloedproducten voor wisseltransfusies besteld worden, of het daadwerkelijk gebruikt wordt na bestelling, en met welke indicatie deze invasieve procedure nog gedaan wordt. Om deze vragen te beantwoorden zijn wij de WISE-studie gestart. WISE, een acroniem voor *Wisseltransfusies in Nederland*, is een retrospectieve studie uitgevoerd in samenwerking met Stichting Sanquin Bloedvoorziening en 21 Nederlandse ziekenhuizen, waarin gegevens omtrent wisseltransfusie bloedproducten werd verzameld.

In **hoofdstuk 7 en 8** van dit proefschrift beschrijven wij onze bevindingen over de aanvraag en het daadwerkelijk gebruik van wisseltransfusie bloedproducten. Hieruit bleek dat het merendeel, ongeveer 9 op de 10 producten, werden aangevraagd vanwege ernstige hyperbilirubinemie. In een groot deel van de gevallen kon een



uiteindelijk invasieve wisseltransfusie toch voorkomen worden door een intensivering van fothotherapie, blijkt uit de getallen waarbij circa 50% van de aangevraagde producten niet werden gebruikt. Tevens konden wij vaststellen dat wisseltransfusies een zeldzame procedure zijn. Jaarlijks zijn er namelijk ongeveer 35 kinderen die een wisseltransfusie ondergaan. Dat komt overeen met 15 per 100.000 pasgeborenen.

De gevolgen van de dalende frequentie van wisseltransfusies werden ook teruggezien in **hoofdstuk 9**. In dit hoofdstuk presenteren wij de resultaten van een vragenlijst die werd verspreid onder alle Nederlandse ziekenhuizen. Onder de respondenten blijkt dat het aantal ziekenhuizen waar wisseltransfusies worden uitgevoerd met ongeveer 50% is gedaald in de afgelopen 15 jaar. De zorg heeft zich daarbij geconcentreerd in academische ziekenhuizen en relatief grotere tweedelijns ziekenhuizen. Deze daling was voornamelijk terug te leiden tot een verlies van expertise door een lage blootstelling aan deze procedure.

Gezien de gedaalde frequentie van wisseltransfusies en het beperkte aantal ziekenhuizen waar wisseltransfusies uitgevoerd kunnen worden, onderzochten wij of het risico op een wisseltransfusie na de geboorte ingeschat kon worden op basis van metingen die tijdens de zwangerschap worden gedaan. Zodoende zouden we advies kunnen geven over in welk ziekenhuis, met of zonder de mogelijkheid tot een wisseltransfusie, een zwangere met HZFP zou kunnen bevallen. Wij vonden dat de ADCC, ook wel bekend als de *antibody-dependent cellular-cytotoxicity* assay, een onderscheid kon maken tussen laag- en hoogrisico voor wisseltransfusies. Deze bevinding is inmiddels geïmplementeerd in de herziening van Nederlandse richtlijnen.

## Innovaties in de zorg

### *Betrouwbaar voorspellen van ziekte-ernst*

Het betrouwbaar kunnen voorspellen van welke zwangerschappen met alloïmmunisatie een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd beloop is sinds de ontdekking van HZFP en de ontwikkeling van de verschillende behandelopties één van de belangrijkste aandachtspunten in dit onderzoeksveld van de zorg tijdens de zwangerschap en na de geboorte. Anderzijds is het ook belangrijk om betrouwbaar vast te kunnen stellen welke zwangerschappen niet gecompliceerd zullen verlopen. Internationaal wordt hiervoor voornamelijk de antistoftiter bij de zwangere vrouw gebruikt om het risico op ziekte tijdens de zwangerschap in te schatten. De titer is een maat voor de hoeveelheid antistoffen dat aanwezig is in het bloed van de zwangere vrouw. In Nederland wordt, naast de titer, ook de ADCC toegepast. De ADCC is een weerspiegeling van de hemolytische activiteit, oftewel de mate waarin deze antistoffen actief en potentieel

schadelijk kunnen zijn. De combinatie van de titer en ADCC maakt het mogelijk om relatief nauwkeurig zwangerschappen die risico lopen op een foetale anemie te identificeren. Dit gaat echter gepaard met relatief veel fout-positieve uitslagen. Daarnaast is de ADCC een complexe bepaling die vaak uitgevoerd wordt met radioactief materiaal en waarvoor specifieke expertise vereist is, hetgeen hoge kosten met zich meebrengt. Om deze redenen wordt de ADCC momenteel alleen in Nederland uitgevoerd, en is er op internationaal vlak een grote vraag naar een gesimplificeerde en betrouwbare test.

In **hoofdstuk 10** van dit proefschrift beschrijven wij onze inspanningen om aan deze behoefte te voldoen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat verschillen in suikerstructuren op de antistof, ook wel bekend als IgG-Fc-glycosylatie, overeenkomen met een lagere of hogere ziekte-ernst. Ook in ons onderzoek toonden wij aan dat zwangerschappen waarbij een intrauteriene transfusie nodig was vaker een lager percentage IgG-Fc-fucosylatie hadden. Wij stelden echter vast dat, op basis van ons cohort, IgG-Fc-fucosylatie als afzonderlijke determinant niet geschikt zou zijn voor toepassing in de klinische praktijk. Om de complexiteit van hemolyse in de foetus bij HZFP te integreren hebben wij een flowcytometrische assay ontwikkeld. De voorlopige resultaten lieten zien dat, in vergelijking met de titer en ADCC, het aantal fout-positieve uitslagen aanzienlijk kon worden beperkt terwijl gelijktijdig wel alle zwangerschappen met een gecompliceerd beloop werden geïdentificeerd. Ons onderzoek was echter gelimiteerd door onder andere een zekere mate van selectiebias, waardoor onze bevindingen bevestigd zouden moeten worden in een nieuw, prospectief verzameld cohort.

### *Ziekte voorkomen door remming van FcRn*

Veel van de huidige behandelopties voor HZFP zijn gericht op het beperken van complicaties nadat symptomen zich hebben ontwikkeld. Om die reden zijn onderzoekers en medici al langere tijd op zoek naar een therapie die het ontstaan van ziekte kan voorkomen. Een mogelijke veelbelovende optie zijn remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn), waaronder nipocalimab. FcRn is enerzijds verantwoordelijk voor het behoud van antistoffen in de bloedbaan en anderzijds voor het transport van antistoffen van moeder naar kind tijdens de zwangerschap. Hypothetisch gezien zou remming van deze receptor het aantal antistoffen in de bloedbaan van moeder kunnen verlagen en zou ook het transport van antistoffen van moeder naar kind kunnen beperken.

Deze hypothese werd recent onderzocht in een internationale, multicenter, fase twee studie (UNITY-studie) waarin zwangere vrouwen met een medische voorgeschiedenis van ernstige en vroege HZFP werden behandeld met nipocalimab. Nipocalimab is een FcRn-remmer ontwikkeld door Johnson & Johnson. Bij de dertien geïnccludeerde

zwangerschappen constateerden de onderzoekers dat behandeling met nipocalimab het ontstaan van foetale anemie, en daarmee de noodzaak voor intrauteriene transfusies, vertraagde of voorkwam bij zwangerschappen met een hoog risico voor HZFP. Gezien een verlaging van het aantal antistoffen gepaard zou kunnen gaan met een verminderde afweer, werd ook gekeken naar de bijwerkingen. De onderzoekers rapporteren dat er geen ongebruikelijke infecties bij moeder of kind werden gevonden.

Voortbouwend op de initiële publicatie van de UNITY-studie beschrijven wij in **hoofdstuk 11** in verdere detail de farmacokinetische uitkomsten van de betreffende studie bij de kinderen die tot 96 weken na geboorte werden gevolgd. Farmacokinetiek is een overkoepelende term voor de processen in het lichaam waaraan een geneesmiddel wordt onderworpen, kortom, het beschrijft wat het lichaam met het middel doet. In dit hoofdstuk stelden wij vast dat foetussen tijdens de zwangerschap niet werden blootgesteld aan klinisch relevante concentraties nipocalimab en dat neonaten via de borstvoeding evenmin werden blootgesteld aan relevante concentraties nipocalimab. Neonaten toonden wel bij geboorte verlaagde antistofconcentraties, zoals verwacht, die met verloop van tijd herstelde. Er werden geen ongebruikelijke of onverwachte infecties vastgesteld bij de kinderen die aan dit onderzoek hebben meegedaan. Tezamen met de initiële publicatie is er voldoende aanleiding om de daadwerkelijke effectiviteit van nipocalimab te onderzoeken in een gerandomiseerd onderzoek.

## Langetermijnuitkomsten

Het monitoren van langetermijnuitkomsten is van essentieel belang voor de identificatie van factoren die samenhangen met gunstige en ongunstige uitkomsten, om op basis daarvan behandelstrategieën te ontwikkelen en verfijnen. Langetermijn follow-up is echter uitdagend, aangezien de zorg bij HZFP doorgaans beperkt is tot de eerste drie maanden na geboorte. Dit werd ook zichtbaar in de DIONYSUS-studie, beschreven in hoofdstukken vier en vijf, waar bij minder dan 10% van de geïncludeerde kinderen langetermijnuitkomsten beschikbaar waren. Hierdoor was het in de DIONYSUS-studie niet mogelijk om langetermijnuitkomsten te evalueren of bijbehorende factoren te identificeren.

Om deze lacune in de wetenschap te benaderen hebben wij in een retrospectief onderzoek, beschreven in **hoofdstuk 13**, gegevens verzameld van 365 kinderen die in het LUMC werden behandeld met een intrauteriene transfusie over een periode van 35 jaar. Het onderzoek toonde voornamelijk overwegend gunstige uitkomsten met onder andere een normale mediane totale IQ-score van 101, vergelijkbaar met de algemene Nederlandse bevolking. Een stoornis in de neuro-ontwikkeling werd vastgesteld bij 5% van de onderzochte kinderen.

Van belang is dat wij in dit onderzoek factoren hebben kunnen identificeren die samenhangen met een gunstige uitkomst. Allereerst tonen onze resultaten dat het voor langetermijnuitskomsten belangrijk is om vroegtijdig foetale anemie te ontdekken en behandelen om zo foetale hydrops, een laat symptoom van foetale anemie, te voorkomen.

Deze bevinding komt overeen met eerder onderzoek waaruit bleek dat kinderen met foetale hydrops bij de eerste intrauteriene transfusie een 3.4 maal verhoogde kans hebben op ongunstig langetermijnuitskomsten. Daarnaast vonden wij dat iedere extra week zwangerschapsduur bij geboorte geassocieerd was met een 30% afname in de kans voor het ontwikkelen van ongunstige langetermijnuitskomsten. Deze bevinding ondersteunt onze aanbeveling in hoofdstukken vier en vijf om, indien mogelijk, een bevalling uit te stellen tot een termijn na 37 weken.

## **Conclusie**

Door nieuwe inzichten die ons begrip van HZFP hebben verdiept en door de voortdurende ontwikkeling en verfijning van preventieve en therapeutische mogelijkheden is HZFP in grote delen van de wereld een zeldzame aandoening geworden met overwegend gunstige uitkomsten. Desondanks blijft het essentieel om ons medisch handelen kritisch te evalueren en veronderstellingen ter discussie te stellen om de zorg voor patiënten in binnen- en buitenland verder te verbeteren. In dit proefschrift wordt het huidige gebruik van de beschikbare behandelopties tijdens de zwangerschap en na de geboorte geëvalueerd, waarbij meerdere concrete verbeterpunten zijn geïdentificeerd (hoofdstukken 2, 3, 4 en 5). Daarnaast biedt het praktische aanbevelingen voor het optimaliseren van de zorglogistiek en verdere centralisatie van wisseltransfusies in Nederland (hoofdstukken 7, 8 en 9). Naast het evalueren van de huidige zorg is voortdurende innovatie onmisbaar, zoals uiteengezet in hoofdstukken 10 en 11. Tot slot wordt in hoofdstukken 12 en 13 ingegaan op de langetermijnuitskomsten van kinderen met HZFP, waarmee aanvullende mogelijkheden voor verbetering werden blootgelegd.

Het blijven stellen van kritische vragen, gecombineerd met een intrinsieke motivatie om de zorg te verbeteren, vormt de basis voor vooruitgang. Juist in de samenwerking tussen disciplines, centra en landen ligt de kracht om duurzame verbeteringen te realiseren.

