Universiteit
Leiden
The Netherlands

Bridging the gaps: prevention, management, and future perspectives in hemolytic disease of the fetus and newborn

Oever, R.M. van 't

Citation

Oever, R. M. van 't. (2026, April 23). *Bridging the gaps: prevention, management, and future perspectives in hemolytic disease of the fetus and newborn*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4303355

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/1887/4303355

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

N

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Nederlandse samenvatting

Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) is een ernstige ziekte tijdens de zwangerschap waarbij moeder antistoffen maakt tegen antigenen (kenmerken) op de rode bloedcellen van het ongeboren kind. Door deze antistoffen kunnen de rode bloedcellen in het kind worden afgebroken en onbehandeld kan dit fataal zijn. Sinds de ziekte voor het eerste is beschreven in 1941 hebben vele ontwikkelingen geleid tot de huidige aanpak van HZFP. Wat ooit een veelvoorkomende aandoening was waar veel ongeboren- en pasgeboren kinderen aan stierven, of ernstig door waren aangedaan, is in Nederland inmiddels zeldzaam geworden.[1] Deze vooruitgang is te danken aan effectieve preventie en belangrijke innovaties in de behandeling. Het doel van dit proefschrift was om meerdere kernaspecten van de preventie en aanpak van D-immunisatie (HZFP veroorzaakt door antistoffen tegen de D bloedgroep) kritisch te evalueren en waar nodig aan te passen. Daarnaast evalueerden we de variatie in effectiviteit van de verschillende intra-uteriene bloedtransfusietechnieken om te beoordelen welke techniek de voorkeur heeft. We bestudeerden ook de effecten van IUT's op de placenta. Verder onderzochten we het beloop van vervolgzwangerschappen na een zwangerschap waarin intra-uteriene transfusies (IUT's) waren gegeven, met als doel de counseling bij toekomstige hoogrisicozwangerschappen te verbeteren.

Tot slot verwerkten we recent beschikbaar gekomen wetenschappelijke bewijs over preventie en behandeling van HZFP, aangevuld met de bevindingen uit dit proefschrift, in een nieuwe kwaliteitsnorm die het handelen voor de hele HZFP-zorgketen omvat; lopend van preventie tot zorg aan moeder en kind en counseling van ouders met wens tot vervolgzwangerschap.

Deel 1: Achtergrond

Hoofdstuk 1 biedt een overzicht van de huidige laboratorium- en klinische strategieën die worden gebruikt om HZFP op te sporen en om de ernst van foetale bloedarmoede te beoordelen.[2] We concluderen dat een aantal stappen essentieel zijn in de strategie om adequaat ernstige HZFP te voorkomen. Dit begint bij vroege identificatie van zwangerschappen die (hoog) risico lopen met gebruik van niet-invasieve moleculaire diagnostiek voor foetale bloedgroeptypering. Verder is een tijdige verwijzing naar een centrum voor prenatale geneeskunde en het gebruik van niet-invasieve diagnostische methoden om foetale anemie vast te stellen essentieel. Als aan al deze voorwaarden wordt voldaan, zal hydrops foetalis (vochtophoping in het ongeboren kind en een ernstig teken van bloedarmoede), intra-uterien overlijden en langdurige perinatale morbiditeit of zelfs levenslange restschade aanzienlijk worden beperkt of zelfs voorkomen. We benadrukken ook het belang van optimale preventie van D-immunisatie door gerichte toediening van anti-RhD-immunoglobuline (in dit hoofdstuk afgekort als anti-D).

Deel 2: Hoe verbeter je een screeningsplatform

Een effectief anti-D-profylaxeprogramma vereist een systematische, *evidence-based* benadering waarin zowel foetale als maternale genetische *RHD*-testen worden verwerkt. In de tijd, door voortschrijdend inzicht, kunnen uitgangspunten voor goede zorg aan zwangere vrouwen veranderen en ontstaat er een door alle deskundigen gedragen verbeterpunt. Door deze verbeterpunten aan te pakken, werken we toe naar een nog veiligere, efficiëntere en meer doelmatige preventie van D-alloimmunisatie.

Foetale *RHD*-genotypering

Anti-D is een duur en schaars immunologisch product dat wordt gemaakt uit plasma van speciaal geïmmuniseerde donoren. Daarom is het belangrijk om anti-D alleen te geven aan D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positieve foetus, omdat alleen zij risico lopen op immunisatie. Dit kan tijdens de zwangerschap worden vastgesteld met foetale *RHD*-genotypering via celvrij foetaal DNA in het bloed van de moeder.[3,4] In Nederland heeft 38% van de RhD-negatieve vrouwen een RhD-positieve foetus.

Sinds 2011 wordt foetale *RHD*-genotypering in Nederland gebruikt om te bepalen of anti-D nodig is. Voorheen werd de D-typering van het kind na de geboorte met navelstrengbloed vastgesteld. Dit is in 2013 afgeschaft. Hierdoor werd foetale *RHD*-genotypering die tijdens de zwangerschap eenmalig wordt gedaan, de enige test om zowel vóór als na de geboorte te bepalen of anti-D moet worden toegediend.[5]

In de oorspronkelijke Nederlandse opzet had de test een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit, met slechts 0,03% fout-negatieve uitslagen. Een controle op de aanwezigheid van voldoende foetaal DNA per monster zou dus weinig toegevoegde waarde hebben en kostenverhogend zijn. Echter, enkele fout-negatieve resultaten werden veroorzaakt door fouten in het proces. Daarom startte Sanquin onderzoek naar het toevoegen van een DNA-fragment aan het te onderzoeken plasma, dat voor iedere individuele testuitslag een positief signaal moet geven (*in-process control*). Dit toont aan dat, wanneer foetaal DNA aanwezig is, de test voldoende gevoelig is om dit effectief te isoleren. Inmiddels sluiten de Nederlandse werkwijzen aan bij internationale richtlijnen, die het gebruik van zulke controles aanbevelen om de betrouwbaarheid van de test verder te vergroten.[6] **Hoofdstuk 2** beschrijft de prestaties van verschillende elementen van het nationale foetale *RHD*-screeningplatform gedurende de eerste twee jaar na invoering van deze *in-process control*. Om te voldoen aan wettelijke vereisten voerden wij een multicenterstudie onder 19 verloskundigenpraktijken uit omdat de wet-en regelgeving voorschrijft dat bij het doorvoeren van dit type testverbetering navelstrengbloed (de gouden standaard)

gebruikt moet worden voor het vaststellen van de D typeringen. Implementatie van de controle bleek haalbaar en waardevol: naast het verminderen van de kans op fout-negatieve uitslagen, bleek de controle ook gevoelig voor verstoringen in de PCR-condities. In totaal heeft het gebruik van de controle over een periode van twee jaar acht fout-negatieve resultaten voorkomen. Dit aantal (ongeveer drie tot vier gevallen per jaar) komt overeen met de verwachting uit de eerste validatiestudie van 2011–2012. Bovendien verbeterde de toevoeging van de controle, zonder dat dit de bedoeling was, het aantal herhaalonderzoeken wat moest worden gedaan of aangevraagd daalde van 0,46% naar 0,35%, wat de proceskwaliteit verder verhoogt.

RhD-variant allelen

Sommige moeders dragen genetische varianten van het *RHD*-allel, wat leidt tot verlies van D-epitopen (kenmerken op het RhD eiwit dat uitsteekt uit de celmembraan van de rode bloedcel). Hierdoor kunnen deze moeders alsnog zelf anti-D vormen en hebben zij anti-D profylaxe nodig ter bescherming. Genetische variatie in zowel het maternale als het foetale *RHD*-gen komt met verschillende frequenties voor bij personen van verschillende etniciteit en kan leiden tot serologisch D-positieve, D-negatieve of zwak D-positieve resultaten.

Wij hebben eerder de *RHD*-variantallelen onderzocht die voorkomen in de Nederlandse screeningpopulatie in het derde trimester.[7] In **Hoofdstuk 3** evalueerden wij het screeningproces vanaf het begin van de D-typering van de zwangere vrouwen in het eerste trimester tot de verschillende foetale *RHD*-testuitslagen in week 27 van de zwangerschap. Ons eerdere onderzoek over de periode juli 2011 tot en met december 2012 identificeerde de meest voorkomende *RHD*-varianten onder serologisch D-negatieve zwangere vrouwen in Nederland: het *RHD*-pseudogen (volledige *RHD*-allelen die niet leiden tot expressie van (een gedeelte) van het D eiwit op het celmembraan, vooral voorkomend in mensen met Afrikaans voorouderschap) en DVI-varianten (*RHD* partieel allel, vooral voorkomend in mensen met Europees voorouderschap), waarbij Del-varianten (zeer zwakke D expressie en voorkomend in mensen met Aziatisch voorouderschap) eveneens een belangrijke rol speelden.[7] In **Hoofdstuk 3** laten wij zien dat vrijwel alle vrouwen met als D typering zwakke D typen 1, 2 en 3 al correct worden geïdentificeerd in het eerste trimester. Deze groep vrouwen kan als D-positief worden beschouwd en door correcte vaststelling van hun D-typering wordt onnodige foetale *RHD*-typering in deze groep vrouwen zo goed mogelijk voorkomen. Verder tonen wij aan dat het huidige algoritme in 99,34% van de gevallen zowel conclusieve als, voor de meest veel voorkomende varianten, correcte resultaten oplevert. Wij benadrukten de noodzaak van aanvullende testen in specifieke uitslagcategorieën, zoals een maternaal of foetaal signaal in slechts één van de twee

gebruikte exonen, zoals het geval is bij DVI of pseudogenen. Door deze varianten te typeren kunnen meer conclusieve resultaten worden verkregen voor álle typen foetussen, onafhankelijk van hun etniciteit. Dit zal zorgen voor adequate anti-D-toediening; zowel door onnodig gebruik te voorkomen als door correcte toepassing te bevorderen.

Foetale genotypering in aanwezigheid van antistoffen

Wanneer D-negatieve vrouwen wél geïmmuniseerd raken, moet bevestigende foetale *RHD*-typering strengere standaarden aanhouden dan de foetale *RHD*-typering die gebruikt wordt bij de screeningstesten voor toediening van anti-D, omdat een foute uitslag grotere gevolgen heeft.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven wij belangrijke overwegingen voor het gebruik van niet-invasieve prenatale testen (NIPT) bij geïmmuniseerde zwangerschappen, zowel met erytrocytenantistoffen als foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT).[8] Deze aanbevelingen zijn niet alleen bedoeld voor laboratorium- en transfusiespecialisten, maar ook voor clinici, waarbij de betrouwbaarheid van verschillende methoden wordt uitgelegd en besluitvorming wordt ondersteund wanneer men kiest voor het inzetten van commerciële testen.

Hoewel real-time kwantitatieve PCR (RQ-PCR) lange tijd de standaard was, waarbij specifieke DNA-sequenties tijdens amplificatie worden gemeten en daarmee relatieve kwantificatie van het foetale DNA wordt verkregen, worden droplet digital PCR (ddPCR) en op next-generation sequencing (NGS) gebaseerde typering snel de nieuwe standaard. We zagen in de Nederlandse situatie twee grote voordelen bij het invoeren van de ddPCR. Enerzijds was een groot voordeel van ddPCR dat er minder ruis was van maternale signalen. Ten tweede kon de ddPCR technologie worden gebruikt om een universele foetale DNA-marker te introduceren als controle voor het aanwezig zijn van voldoende foetaal DNA in de test, waardoor de test in principe geschikt is voor alle zwangerschappen. De recente ontwikkeling van NGS-gebaseerde testen heeft als voordeel dat meer DNA-sequenties parallel kunnen worden gelezen, wat inzicht biedt op zowel genetische variatie als op voldoende amplificatie van foetale DNA-sequenties, waardoor genotypering van foetaal *RHD* zeer accuraat wordt. Al deze innovaties brengen zowel kansen als uitdagingen met zich mee voor de kliniek. Clinici moeten zich bewust zijn van de waarde van de testuitslagen; hoe groot is de kans op een fout-negatieve uitslag? En wat zijn de beperkingen van de gebruikte (commerciële) test die in hun instelling worden aangeboden, hoe worden *RHD*-varianten herkend en hoe beïnvloedt de variatie van bijvoorbeeld de *RHD* genen in de zwangere populatie waar zij zorg aan geven de eisen aan de teststrategie.[8]

Deel 3: Hoe optimaliseer je antenatale behandeling

Antenataal beloop van ziekte

Transfusietechnieken

Als er sprake is van ernstige HZFP, met diepe foetale anemie, blijven IUT's de gouden standaardbehandeling.[9] De keuze voor de punctieplaats voor de toediening van het donorbloed aan de foetus varieert tussen centra, zoals werd aangetoond in de Dionysus-studie, waarin het beleid rondom HZFP in 32 internationale centra werd vergeleken.[10] In die studie was ons centrum het enige dat een aanvullende intraperitoneale (IP) transfusie uitvoerde (een bloedtransfusie in de buikholte) na een transfusie in het intrahepatische deel van de vena umbilicalis. Omdat er weinig wetenschappelijk bewijs bestond voor het voordeel van deze gecombineerde benadering,[11,12] analyseerden wij onze eigen data in **Hoofdstuk 5**, waarbij wij hemoglobine (Hb)-waarden na de IUT vergeleken met de Hb-waarden vóór de daaropvolgende IUT. Wij vonden dat intrahepatische IUT's aangevuld met een IP-transfusie geassocieerd waren met een minder grote Hb-daling (ongeveer 0,5 g/dL minder per week) vergeleken met alleen intrahepatische transfusie, wat overeenkwam met eerder onderzoek.[13] Dit effect bleef bestaan tijdens alle daaropvolgende IUT's. Bovendien was het interval tussen transfusies langer in de gecombineerd-behandelde groep: 3,7 weken (26 dagen) vergeleken met 3,0 weken (21 dagen) in de intrahepatische-groep of navelstrenginsertie-groep. Hoewel deze resultaten veelbelovend zijn, bestaat er mogelijk selectiebias, zoals de keuze van de foetaal chirurg om de volgende procedure uit te stellen als bekend is dat er een IP-transfusie gegeven is. Daarom zijn prospectieve studies nodig om dit effect te bevestigen en om vast te stellen of herhaalde IP-transfusies een cumulatief voordeel bieden. Minder Hb-daling na IP kan bijzonder gunstig zijn in specifieke scenario's, zoals zeer vroegoptredende ernstige HZFP, waardoor de zwangerschap kan worden verlengd tot een veiligere zwangerschapsduur tot de volgende IUT, of wanneer men wil overbruggen naar een veilige termijn om te bevallen na een laatste IUT, wat mogelijk een extra procedure kan voorkomen.

Follow-up

Na een zwangerschap waarin IUT's noodzakelijk waren, staan zowel ouders als artsen voor prangende vragen: *Wat is de kans dat dit opnieuw gebeurt? En zo ja, wanneer zal het optreden?* Omdat antistoftiters en echografische metingen slechte specifieke voorspellers zijn, waren dit belangrijke vragen om te onderzoeken. De heersende consensus is lange tijd geweest dat de ziekte verergert in elke volgende zwangerschap, maar we vonden eerder per toeval in gegevens van onze groep dat ongeveer een derde van de patiënten met een voorgeschiedenis van zeer ernstige HZFP in de volgende zwangerschap een later optreden van foetale anemie had.[14] In **Hoofdstuk 6** onderzochten wij in een groter cohort

wat er gebeurt in een volgende zwangerschap met een antigeen-positieve foetus na een zwangerschap behandeld met IUT's. Wij vonden dat IUT's opnieuw nodig waren in de overgrote meerderheid van de volgende zwangerschappen (86%). Bovendien werd in 60% van deze gevallen significant eerder gestart met IUT's dan in de vorige zwangerschap. Verder vonden we dat ook áls er geen IUT's nodig waren in de vervolgzwangerschap, dat de bevalling vaak prematuur ingeleid werd en dat de pasgeborenen bijna allemaal (zeer) lage Hb waarden hadden. Dit suggereert dat de foetale bloedarmoede in deze gevallen waarschijnlijk ernstig genoeg was om een IUT te rechtvaardigen, maar dat gekozen werd voor het inleiden van de bevalling in plaats van voor het uitvoeren van de ingreep. Als IUT's wel noodzakelijk waren in een volgende zwangerschap, vond de eerste procedure doorgaans een mediaan van 3 weken eerder plaats dan in de voorgaande zwangerschap, hoewel de timing sterk varieerde. Interessant is dat bij 25% van de vrouwen de eerste IUT later werd uitgevoerd dan in de voorafgaande zwangerschap, en in een klein aantal gevallen waren IUT's helemaal niet nodig.

Deze bevindingen hebben belangrijke implicaties voor de counseling voor een volgende zwangerschap. Vrouwen die een zwangerschap met ernstige HZFP hebben doorgemaakt waarvoor IUT's nodig waren, kunnen te horen krijgen dat een volgende zwangerschap met een antigeen-positieve foetus zeer risicovol is en dat er een kans op ongunstige uitkomsten is. Veel vrouwen interpreteren dit als een advies om toekomstige zwangerschappen te vermijden. Onze studie biedt echter nauwkeurigere informatie, en eerder onderzoek heeft aangetoond dat de uitkomsten in deze zwangerschappen zeer goed zijn, als men op tijd met behandelen begint.[15]

Placenta

In **Hoofdstuk 7** richten wij ons op de placenta, met als doel de kenmerken ervan te onderzoeken bij mild verlopende ziekte en de impact te beoordelen van donor rode bloedcellen (voornamelijk bestaande uit HbA) op de placentaire histologie, zoals deze worden toegediend tijdens IUTs bij ernstige ziekte. We weten dat donorbloed met voornamelijk HbA schadelijk kan zijn bij extreem premature baby's, die voornamelijk zelf HbF bezitten, en er wordt zelfs al gekeken of we donorproducten kunnen maken van navelstrengbloed.[16] Wij vroegen ons daarom af of volwassen donor rode bloedcellen ook impact zouden kunnen hebben op placentaweefsel. Historisch gezien zijn placenta-beschrijvingen voornamelijk afkomstig uit de periode voordat bloedtransfusies in een bloedvat mogelijk waren, en richtten zij zich grotendeels op casussen met ernstig hydropische foetussen of foetussen die aan de ziekte overleden waren. In deze studie vergeleken wij placenta's van HZFP-casussen (met en zonder IUTs) met die uit een gezond cohort en vonden dat HZFP-placenta's significant vaker hypocoiling van de navelstreng ($p<0.001$) hadden, meer maternale vasculaire malperfusie

(p=0.005), meer foetale hypoxie (p<0.001) en vaker placentaire hydrops (p<0.001) ten opzichte van controles. Er werden geen histologische verschillen gedetecteerd tussen IUT-behandelde en onbehandelde casussen, wat erop wijst dat donor rode bloedcellen geen invloed hebben op de placentaire structuur of functie.

Deel 4: Hoe ga je van wetenschappelijk bewijs naar een richtlijn

In **Hoofdstuk 8** brengen we alle bevindingen, samen met bevindingen uit eerder onderzoek, samen in de nieuwe Nederlandse Kwaliteitsnorm voor erytrocytenimmunisatie tijdens de zwangerschap, die onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie met alle betrokken beroepsgroepen is ingericht en als richtlijn voor het inzetten van zorg te gebruiken is. De belangrijkste aanbevelingen leggen de nadruk op vroege identificatie en risico gestuurd beleid om foetale en neonatale complicaties te verminderen. Regelmatige echografische controle bepaalt de zorg in zwangerschappen met een matig- tot hoog risico en helpt die zwangerschappen te identificeren waarin intra-uteriene interventie nodig is. De postnatale zorg omvat intensieve bilirubinebewaking ter preventie van kernicterus en hemoglobinesurveillance om anemie te detecteren en te behandelen. Met tijdige detectie en passende behandeling is HZFP een goed te managen aandoening geworden, met over het algemeen gunstige uitkomsten.

Toekomstperspectief

In het huidige Nederlandse screeningsprogramma wordt foetale *RHD*-genotypering uitgevoerd rond 27 weken zwangerschap. Momenteel voeren wij een grootschalige studie uit in bijna 30 centra om maternale bloedmonsters van RhD-negatieve vrouwen al tussen 11 tot 13 weken zwangerschap te verzamelen en te testen met dezelfde test. Vroegtijdige bepaling van de foetale RhD-status zou ons in staat stellen anti-D-profylaxe achterwege te laten bij gebeurtenissen waar de moeder antistoffen zou kunnen maken (bijvoorbeeld bij stomp-buiktrauma, invasieve diagnostische procedures, late miskramen) wanneer de foetus D-negatief is. In Nederland betreft dit 38% van de RhD-negatieve zwangere vrouwen. Deze vrouwen zouden ook geen herhaalde screening op alloantistoffen in week 27 meer nodig hebben. Dit, samen met eerdere geruststelling voor de zwangere, vormt een duidelijk voordeel voor zwangeren en voor zorgverleners in de verloskunde. Veel landen, zoals Zweden, Duitsland, België en Frankrijk voeren de foetale *RHD*-genotypering al vroeg in de zwangerschap uit.[4] Wij hopen dat foetale RhD-typering in de nabije toekomst kan worden geïntegreerd in routinematig bloedonderzoek in het eerste trimester in Nederland (Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE))

References

1. *de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang. Aug 2015;109(2):99-113. doi:10.1111/vox.12265*
2. *van 't Oever RM, Zwiers C, de Winter D, et al. Identification and management of fetal anemia due to hemolytic disease. Expert Rev Hematol. Nov 2022;15(11):987-998. doi:10.1080/17474086.2022.2138853*
3. *van der Schoot CE, de Haas M, Clausen FB. Genotyping to prevent Rh disease: has the time come? Curr Opin Hematol. Nov 2017;24(6):544-550. doi:10.1097/moh.0000000000000379*
4. *Toly-Ndour C, Huguet-Jacquot S, Mailloux A, et al. Rh disease prevention: the European Perspective. ISBT Science Series. 2021;16(1):106-118. doi:https://doi.org/10.1111/voxs.12617*
5. *de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. Bmj. Nov 7 2016;355:i5789. doi:10.1136/bmj.i5789*
6. *Clausen FB, Hellberg Å, Bein G, et al. Recommendation for validation and quality assurance of non-invasive prenatal testing for foetal blood groups and implications for IVD risk classification according to EU regulations. Vox Sang. Feb 2022;117(2):157-165. doi:10.1111/vox.13172*
7. *Stegmann TC, Veldhuisen B, Bijman R, et al. Frequency and characterization of known and novel RHD variant alleles in 37 782 Dutch D-negative pregnant women. Br J Haematol. May 2016;173(3):469-79. doi:10.1111/bjh.13960*
8. *van 't Oever RM, Verweij EJT, de Haas M. How I use noninvasive prenatal testing for red blood cell and platelet antigens. Blood. May 15 2025;145(20):2266-2274. doi:10.1182/blood.2023022893*
9. *Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. Expert Rev Hematol. Apr 2017;10(4):337-344. doi:10.1080/17474086.2017.1305265*
10. *de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, et al. Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective, observational cohort study. Lancet Haematol. Nov 8 2024;doi:10.1016/s2352-3026(24)00314-4*
11. *Moise KJ, Jr., Carpenter RJ, Jr., Kirshon B, Deter RL, Sala JD, Cano LE. Comparison of four types of intrauterine transfusion: effect on fetal hematocrit. Fetal Ther. 1989;4(2-3):126-37. doi:10.1159/000263434*
12. *Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, Letsky E, Rodeck CH. When to perform the next intra-uterine transfusion in patients with Rh allo-immunization: combined intravascular and intraperitoneal transfusion allows longer intervals. Fetal Ther. 1989;4(1):14-20. doi:10.1159/000263385*
13. *van 't Oever RM, van Duijn VM, Slaghekke F, et al. Comparison of intrauterine transfusion techniques in hemolytic disease of the fetus and newborn. Ultrasound Obstet Gynecol. May 2025;65(5):589-596. doi:10.1002/uog.29201*
14. *Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. Am J Obstet Gynecol. Sep 2018;219(3):291.e1-291.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.06.007*
15. *Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol. Feb 2012;206(2):141.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2011.09.024*
16. *Teofili L, Papacci P, Pellegrino C, et al. Cord red blood cell transfusions for severe retinopathy in preterm neonates in Italy: a multicenter randomized controlled trial. EClinicalMedicine. Sep 2025;87:103426. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103426*