

Gecompliceerde monochoriale tweelingen (TTS, TAPS, sFGR) NICU neonatologie (versie 7)

list

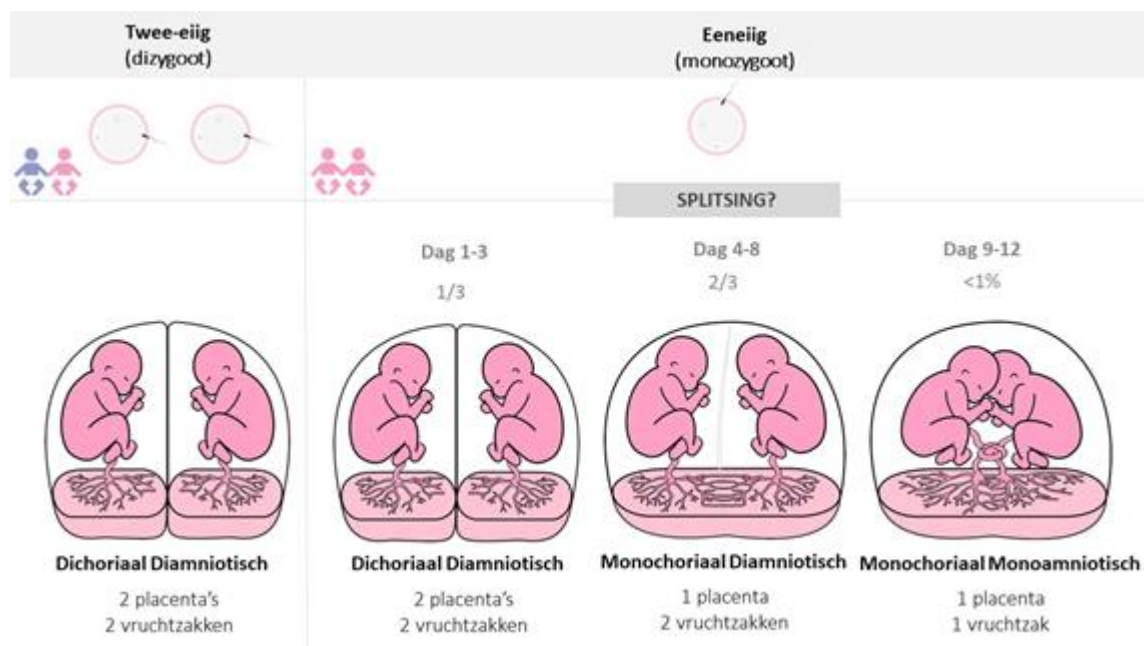
Gecompliceerde monochoriale tweelingen (TTS, TAPS, sFGR)

Achtergrond

Soorten tweelingen

Tweelingen kunnen dizygoot (twee-eiig) of monozygoot (eeneiig) zijn. Dizygote tweelingen zijn altijd dichoriaal (DC) (elke foetus heeft zijn eigen placenta). Elke DC tweeling is per definitie ook diamniotisch (elke foetus heeft zijn eigen vruchtzak).

Monozygote tweelingen kunnen, afhankelijk van het moment van splitsing van het embryo, zowel DC als monochoriaal (MC) zijn. MC tweelingen zijn meestal diamniotisch: de foetussen delen de placenta, maar hebben ieder hun eigen vruchtzak. In een heel klein percentage is er sprake van een spontane monoamniotische (MA) zwangerschap (die per definitie ook altijd MC is), waarbij de foetussen én de placenta, én de vruchtzak met elkaar delen.



MC tweelingen hebben vrijwel altijd vaatverbindingen op de gezamenlijke placenta. Onevenwichtige bloedstromen via deze vaatverbindingen kunnen zorgen voor complicaties. Daarom is het belangrijk te weten of een tweeling DC of MC is. DC tweelingen hebben nooit placentaire vaatverbindingen.

MA tweelingen hebben een nog hoger risico op complicaties, o.a. omdat hun navelstrenginserties meestal heel dicht bij elkaar liggen en altijd in elkaar verstrengeld raken (knoop).

Als we over tweelingen praten, is het voor de neonatoloog alleen belangrijk om het volgende onderscheid te maken:

- Dichoriaal (DC), of
- Monochoriaal (MC), of
- Monoamniotisch (MA)

Na foetale therapie (m.n. laser) kan in sommige gevallen een (groot) gat in het tussenschot ontstaan, waarna sprake is van iatrogene MA. Het onderscheid tussen spontane en iatrogene MA is belangrijk om te maken, omdat het risico op navelstrengverstrengeling bij een iatrogene MA lager is, namelijk ongeveer 20%.

Monochoriale tweelingen: complicaties

Op de website fetused.nl staat veel informatie over MC zwangerschappen en de mogelijke complicaties. Volg deze [link naar fetused.nl](http://fetused.nl)

Tweelingtransfusiesyndroom (TTS)

Tweelingtransfusiesyndroom (TTS) (of in het Engels: twin-twin transfusion syndrome, TTTS) ontstaat als gevolg van transfusie van bloed van de ene foetus (donor) naar de andere foetus (recipient) via unidirectionele placentaire vaatverbindingen, de arterio-veneuze (AV) anastomoses. Als we spreken over TTS, wordt over het algemeen de chronische vorm bedoeld. TTS komt voor in 10-15% van de MC tweelingen en ontstaat meestal tussen de 16e en de 26e zwangerschapsweek. Bij TTS is er een netto transfusie van bloed van de donor naar de recipient. De donor wordt hierdoor hypovolemisch, gaat minder plassen en ontwikkelt een oligohydramnion. Door het ernstige oligohydramnion is deze foetus echografisch vaak te zien met de vliezen strak om zich heen, hij wordt daarom ook wel de “stuck twin” genoemd. De andere foetus, de recipient, ontvangt veel bloed van de donor, wordt hierdoor hypervolemisch en polyurisch, waardoor bij deze foetus een polyhydramnion ontstaat.[1]

De diagnose TTS wordt echografisch gesteld. Er is sprake van TTS wanneer er een oligohydramnion is bij de donor en een polyhydramnion bij de recipient (**Tweeling Oligo-Polyhydramnion Sequentie (TOPS)**):

- AD < 20 weken: donor deepest vertical pocket (DVP) < 2cm en recipient DVP ≥ 8cm
- AD > 20 weken: donor DVP < 2cm en recipient DVP ≥ 10cm

Indien TOPS aanwezig is wordt TTS vervolgens ingedeeld volgens de Quintero stadia.[2]

Quintero Stadium	Echobevindingen
1	aanwezige blaasvulling donor
2	afwezige blaasvulling donor
3	afwijkende Doppler metingen donor of recipient
4	hydrops
5	IUVD van één of beide foetus

Tweeling anemie-polycytemie sequentie (TAPS)

Bij TAPS is er sprake van een zeer langzame transfusie van bloed van donor naar recipient door minuscule anastomoses. Hierdoor ontstaat niet zozeer een shift van volume, maar wel van rode bloedcellen. De donor ontwikkelt een anemie, de recipient een polycythemie.

TAPS kan spontaan ontstaan, of na een incomplete laserbehandeling voor TTS waarbij één of meerdere heel kleine anastomoses open zijn gebleven.[3]

Spontane TAPS komt in 3-5% van de MC zwangerschappen voor. Post-laser TAPS wordt bij laserbehandeling volgens de Solomon techniek in ongeveer 3% van de gevallen gezien.

De diagnose TAPS kan prenataal of postnataal worden gesteld.

Prenataal:

Met echo Doppler wordt de stroomsnelheid in de a. cerebri media (MCA-PSV) bij donor en recipiënt gemeten. Deze wordt uitgedrukt in Multiple of the Median (MoM). Bij een delta MCA-PSV > 0.5 MoM (delta = verschil in MCA-PSV tussen donor en recipiënt) is sprake van TAPS stadium 1.[4] Dit is een nieuwe classificatie (2019), hiervóór werden absolute cut-offs gebruikt voor de donor en recipiënt, maar de sensitiviteit en specificiteit van de delta MCA-PSV zijn beter.

Postnataal:

- Hb verschil tussen donor en recipiënt > 5 mmol/l
- Reticulocyten ratio (in ‰) > 1.7 (ratio = reticulocyten donor gedeeld door reticulocyten recipiënt)
- Minuscule anastomoses (< 1 mm) in de placenta (te zien bij opspuiten van de placenta met gekleurde verf)

TAPS wordt ingedeeld in 5 stadia. [4, 5] Voor de geboorte zijn deze gebaseerd op de echo/Doppler bevindingen, na de geboorte op het Hb-verschil. Ondanks de nieuwe criteria kan het toch nog voorkomen dat een TAPS antenataal niet wordt gediagnosticeerd, maar postnataal wel blijkt te bestaan.

Acute peripartum TTS

Een groot Hb-verschil bij geboorte (te zien aan een rode en een witte baby) kan ook worden veroorzaakt door acute peripartum TTS, waarbij rondom de geboorte een snelle transfusie van bloed van de ene naar de andere foetus optreedt. Het onderscheid met TAPS kan op de volgende manieren worden gemaakt:

- Reticulocyten: bij TAPS heeft de donor hoge reticulocyten, bij acute TTS niet (reticulocyten ratio bij acute TTS < 1.7)
- Kleurverschil maternale zijde placenta: bij TAPS is de placentahelft van de donor vaak bleek, en de helft van de recipiënt donkerrood. Bij acute peripartum TTS is er geen kleurverschil
- Anastomoses: bij TAPS vind je bij opspuiten van de placenta minuscule (< 1 mm) anastomoses, bij acute TTS moet sprake zijn van grotere anastomoses
- Bij acute peripartum TTS is er bij de donor sprake van hypovolemische shock door acuut bloedverlies, bij een donor met TAPS niet aangezien het bloedverlies langzaam en chronisch is

Selectieve foetale groeirestrictie (sFGR of sIUGR)

sFGR komt bij 10-15% van de MC tweelingen en wordt gekenmerkt door een groot verschil in geboortegewicht tussen de twee kinderen.

Definitie sFGR:

- Estimated fetal weight (EFW) <p10 in de kleinste foetus, en
- EFW discordantie >20% (EFW groot kind – EFW klein kind/EFW groot kind) of
geboortegewichtsdiscordantie >20% (GG groot kind - GG klein kind)/GG groot kind)

Bij sFGR is er vaak sprake van 'unequal placental sharing', dat wil zeggen dat de placentadelen van de twee foetus ongelijk in grootte zijn, waardoor de kleinste foetus met het kleine placentadeel in groei beperkt wordt. sFGR wordt geclassificeerd volgens de indeling van Gratacos, gebaseerd op de Dopplermetingen in de art. umbilicalis (UA) van de kleinste foetus.[6] sFGR placenta's hebben specifieke kenmerken die per Gratacos type verschillen.[7]

Gratacos type	Doppler-metingen
I	positieve UA flow
II	continuu absent of reversed UA flow (AREDF)
III	intermittent absent of reversed UA flow (iAREDF)

Behandeling

Tweelingtransfusiesyndroom (TTS)



Sinds het jaar 2000 wordt TTS in Leiden behandeld met foetoscopische lasercoagulatie van de placentaire anastomoses. Laserbehandeling is de eerste keus behandeling bij TTS Quintero stadium 2 of hoger, omdat laser tot zowel een betere overleving als betere lange termijn uitkomsten leidt, vergeleken met seriële amniodrainage.[8] In het LUMC wordt de Solomon techniek gebruikt om het risico op residuele anastomoses te minimaliseren.[9]

Bij Quintero stadium 1 wordt de zwangere intensief gevolgd om te zien of er geen progressie is naar een hoger stadium en bij klachten van het polyhydramnion kan eventueel amniodrainage of toch een laserbehandeling worden verricht.

Het overlevingspercentage na laserbehandeling is rond 75%. De gemiddelde zwangerschapsduur waarop de kinderen geboren worden is 32 weken. De kans op ernstige neurologische schade op de lange termijn bij overlevende kinderen ligt tussen de 3 en 10%.[10]

Tweeling anemie-polycytemie sequentie (TAPS)

Het is (nog) niet bekend wat de optimale behandeling is voor TAPS. Op dit moment loopt er een multicenter gerandomiseerde studie (TAPS trial) om deze vraag te beantwoorden. Opties zijn:

- expectatief beleid,
- vervroegd bevallen,
- laserbehandeling (laser is echter technisch veel moeilijker bij TAPS dan bij TTS)
- (intra-uteriene) transfusie (donor) en (intra-uteriene) partiële wisseltransfusie (recipiënt)
- selectieve reductie

Selectieve foetale groeirestrictie (sFGR of sIUGR)

Het is (nog) niet bekend wat de optimale behandeling is voor sFGR. Opties zijn:

- expectatief beleid
- vervroegd bevallen
- laserbehandeling
- selectieve reductie

Mortaliteit

Onbehandelde TTS stadium ≥ 2 heeft een zeer hoge mortaliteit (tot wel 80%). Na lasertherapie is de mortaliteit nog ongeveer 25% (15-20% IUVD of geboorte bij niet-levensvatbare termijn, en ca. 5% neonatale sterfte).[10]

De mortaliteit bij TAPS is grotendeels onbekend, omdat het een relatief 'nieuw' ziektebeeld betreft dat vooral antenataal waarschijnlijk nog vaak gemist wordt. IUVDs worden wel beschreven.[3]

Bij sFGR bestaat er zowel bij Gratacos type II als III een reële kans op IUVD van de kleinste foetus van (rond 15%, maar niet goed te voorspellen).

Morbiditeit

Hematologisch

TTS

- anemie/polycytemie wordt slechts in een minderheid van de gevallen gezien bij onbehandelde TTS. Als er een geslaagde laser is uitgevoerd, is er geen anemie of polycytemie te verwachten.

TAPS

- anemie bij donor (met hoge reticulocyten) en polycytemie bij recipiënt

Acute pp TTS

- anemie bij donor (met normale reticulocyten) en polycytemie bij recipiënt

Neurologisch

TTS

- kans op ernstige cerebrale schade ca. 6%, waarvan ca. 50% antenataal ontstaan
- lange termijn: ernstige ontwikkelingsproblemen bij 3-10%, milde ontwikkelingsproblemen waarschijnlijk bij 20-25%. Bij TTS wordt geen verschil gezien in neurologische complicaties tussen donoren en recipiënten.[10]

TAPS

- kans op ernstige cerebrale schade onbekend, maar in studie uit LUMC (n=74 neonaten) 1%
- lange termijn: ernstige ontwikkelingsproblemen bij 9%, milde ontwikkelingsproblemen bij 20%, waarbij donoren een sterk verhoogd risico hebben t.o.v. recipiënten (ernstig 18% vs 3% en mild 26% vs. 15%). Opvallend is het hoge percentage doofheid bij TAPS-donoren (15% vs. 0% bij de recipiënten).[11]

sFGR

- er zijn weinig studies naar de lange termijn uitkomsten van sFGR, maar beschikbare studies laten een verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen en cerebrale parese zien voor de kleinere twin vergeleken met de grotere, en voor sFGR bij MC tweelingen vergeleken met gewicht-discordante DC tweelingen.[12]

Overige morbiditeit TTS

- Cardiovasculair: bij de recipiënt is er een verhoogd risico op right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO = sub/supra- of valvulaire pulmonaalstenose, bij 5-10%), PPHN (4%, met name bij een anemische neonaat; indien nodig laagdrempelig NO starten), hypertensie en hypertrofische cardiomyopathie. Deze afwijkingen zijn meestal reversibel.[13] Er is mogelijk een verhoogd risico op coarctatio aortae bij donoren.[14]
- Renale morbiditeit: Relatief kleine kans op nierschade bij donor als gevolg van hypoperfusie.[15]
- Er zijn aanwijzingen dat het risico op NEC verhoogd is, hier zijn echter nog geen goede data over.
- Een zeldzame complicatie is ischemische necrose van een ledemaat (recipiënt), of schade door amniotic bands na laserbehandeling

Diagnostiek MC tweelingen postpartum

- Alle MC tweelingen: **placenta bewaren** in koelkast (droog) voor opspuiten vaatanastomosen (1 klem op de navelstreng van kind 1 en 2 klemmen op die van kind 2)
- Alle MC tweelingen: **volledig bloedbeeld (VBB) met reticulocyten liefst uit navelstrengbloed** (indien uitslag Hb of trombocyten afwijkend is: herhalen uit de baby zelf). Indien twijfel over acuut bloedverlies: VBB herhalen 6 uur later.
- TTS, TAPS, en sFGR: **echo cerebrum liefst <24 uur na geboorte** (en indien prematuur, daarna volgens normale NICU protocol)
- TAPS: **ALGO screening** (ivm hoog risico op doofheid TAPS-donoren)
- **Echo cor** bij alle kinderen die deelnemen aan de Twinlife studie (zie 'studies'). Bij andere MC tweelingen laagdrempelig echo cor overwegen gezien het verhoogde risico op congenitale hartafwijkingen (vooral bij recipiënten, maar ook bij donoren). Sowieso bij: antenataal cardiale afwijkingen, postnataal souffle of respiratoire/cardiale insufficiëntie
- TAPS, niet-gelaserde TTS, en persisterende TTS na laser: **kreatinine en ureum**
- TAPS: **albumine en totaal eiwit** in de 1e levensweek (i.v.m. reële kans op ernstige hypoalbuminemie en laag serum eiwitgehalte door placentaire transfusie)

Poliklinische follow-up Neonatologie

TTS of TAPS

Afspraken follow-up poli neonatologie (gecorrigeerd voor prematuriteit) op de leeftijd van 2, 5.5 en 8 jaar.

Indien andere indicatie volgens protocol

Poliklinische follow-up neonatologie:

Follow-up volgens normale poli-schema vanaf 6 maanden gecorrigeerd.

Follow-up wordt in de eerste plaats gedaan voor de kinderen zelf: MC tweelingen (in het algemeen en bij bovenstaande complicaties in het bijzonder) hebben een verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen op de lange termijn. Het is belangrijk dit ook zo naar ouders te communiceren: de follow-up is zeker niet (alleen) 'voor onderzoek'. Vroeg opsporen van ontwikkelingsproblemen maakt vroege interventies mogelijk, wat in belang is van de kinderen zelf.

In de tweede plaats is deze follow-up van belang voor het evalueren van (foetale) therapie en het natuurlijk beloop bij kinderen met deze MC complicaties, waarover nog veel onbekend is. Follow-up afspraken kunnen ingepland worden door de NICU-transfermedewerkers.

Studies bij tweelingen LUMC

TwinLife studie

(Contactpersonen: Sophie Groene (96616) of Enrico Lopriore)

In deze studie wordt gekeken naar de invloed van intra-uteriene omstandigheden op de neurologische ontwikkeling op de lange termijn en naar cardiovasculaire uitkomsten middels epigenetische veranderingen bij MC tweelingen.

De volgende studiehandelingen rondom de geboorte zijn van belang voor de NICU:

- **Verzameling biologisch materiaal:** direct bij de geboorte wordt er biologisch materiaal (navelstreng en navelstrengbloed) verzameld door de onderzoeker. Bel daarom bij geboorte 24/7 Sophie Groene
- **Echo cerebrum** zoals boven beschreven
- **Echo cor:** de onderzoeker neemt zelf contact op met de kindercardioloog (dr. Roest of dr. ten Harkel) en koppelt aan de NICU terug wanneer de echo cor zal plaatsvinden en wat de bevindingen waren

- **Wanguitstrijkjes:** worden gedaan door de onderzoeker op hetzelfde moment als de echo cor

De tweelingen worden op 2, 5 en 8-jarige leeftijd uitgenodigd voor follow-up in het kader van de studie. Indien zij al in de NICU/foetale therapie follow-up zitten, wordt er alleen een extra echo cor gedaan (door dr. Roest). Indien ze geen standaard follow-up krijgen, wordt dit georganiseerd door het Twinlife onderzoeksteam.

TAPS trial

De TAPS trial is een internationale multicenter RCT, waarbij MC tweelingen met TAPS stadium 2 of hoger en tussen 20+0 en 27+6 weken zwangerschapsduur gerandomiseerd worden tussen laserbehandeling of standaardbehandeling (= intra-uteriene transfusies of expectatief beleid).

In april 2019 werd de eerste TAPS tweeling geïnccludeerd.

Voor de TAPS trial worden de standaard neonatale en follow-up uitkomsten gebruikt.

Retrospectieve studies

Alle MC tweelingen die in het LUMC (foetaal) behandeld zijn worden bijgehouden in een gezamenlijke database van verloskunde en neonatologie. Deze database wordt met regelmaat gebruikt voor retrospectieve studies, die veel informatie opleveren.

Het is daarom heel prettig als **in de ontslagbrief** de volgende gegevens zijn terug te vinden:

- MC of DC
- Antenatale complicaties (dus TTS, TAPS en/of sFGR) en behandeling (laser, IUT, PET, amniodrainage)
- donor of recipiënt
- als eerste of tweede geboren
- Antenataal onderzoek: specifieke echografische afwijkingen (bijvoorbeeld cerebraal of cardiaal), foetale MRI indien verricht
- Resultaten van postnataal aanvullend onderzoek: echo cerebrum, echo cor, laboratoriumwaarden, MRI cerebrum indien verricht

Referenties

www.fetusned.nl

1. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. Placenta. 2009 May;30(5):379-90. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.005. PubMed PMID: 19297017; eng.
2. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 1999 Dec;19(8 Pt 1):550-5. PubMed PMID: 10645517; eng.
3. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. Fetal diagnosis and therapy. 2010;27(4):181-90. doi: 10.1159/000304512. PubMed PMID: 20339296; eng.
4. Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system.

Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019 Jun;53(6):788-793. doi: 10.1002/uog.20096. PubMed PMID: 30125414; PubMed Central PMCID: PMC6593803. eng.

5. Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2016 Jun;19(3):222-33. doi: 10.1017/thg.2016.18. PubMed PMID: 27068715; eng.
6. Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007 Jul;30(1):28-34. doi: 10.1002/uog.4046. PubMed PMID: 17542039; eng.
7. Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. *Placenta*. 2018 Nov;71:1-5. doi: 10.1016/j.placenta.2018.09.006. PubMed PMID: 30415741; eng.
8. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 8;351(2):136-44. doi: 10.1056/NEJMoa032597. PubMed PMID: 15238624; eng.
9. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2014 Jun 21;383(9935):2144-51. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62419-8. PubMed PMID: 24613024; eng.
10. Spruijt MS, Lopriore E, Tan R, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Is there still Room for Improvement? *Journal of clinical medicine*. 2019 Aug 15;8(8). doi: 10.3390/jcm8081226. PubMed PMID: 31443258; PubMed Central PMCID: PMC6723379.
11. Tollenaar LSA, Lopriore E, Slaghekke F, et al. High risk of long-term impairment in donor twins with spontaneous twin anemia polycythemia sequence. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019 Aug 20. doi: 10.1002/uog.20846. PubMed PMID: 31432580; eng.
12. Groene SG, Tollenaar LSA, Oepkes D, et al. The Impact of Selective Fetal Growth Restriction or Birth Weight Discordance on Long-Term Neurodevelopment in Monochorionic Twins: A Systematic Literature Review. *Journal of clinical medicine*. 2019 Jun 28;8(7). doi: 10.3390/jcm8070944. PubMed PMID: 31261823; PubMed Central PMCID: PMC6678939. eng.
13. Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, et al. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *The Lancet Child & adolescent health*. 2018 Jul;2(7):525-535. doi: 10.1016/s2352-4642(18)30127-5. PubMed PMID: 30169324; eng.
14. Gijtenbeek M, Shirzada MR, Ten Harkel ADJ, et al. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019 Jun 24;8(6). doi: 10.3390/jcm8060902. PubMed PMID: 31238552; PubMed Central PMCID: PMC6617007. eng.
15. Verbeek L, Joemmanbaks FA, Quak JME, et al. Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery. *European journal of pediatrics*. 2017 Sep;176(9):1209-1215. doi: 10.1007/s00431-017-2964-2. PubMed PMID: 28730318; PubMed Central PMCID: PMC65563331. eng.