

Tvilling-tvilling transfusjonssyndrom.

Årsak og behandling.



En litteraturstudie av Ingrid Egeland Bøe og Cecilie Blikseth Brynstad

INNHOLDSFORTEGNELSE

Abstract.....	s. 3
Innledning.....	s. 4
Metode.....	s. 5
Patofysiologi.....	s. 6
Diagnostikk.....	s. 9
Prognose.....	s. 13
Resultat.....	s. 14
- behandling	
- ekspektanse	
- amnionreduksjon	
- septostomi	
- selektiv feticide	
- laserkoagulasjon	
Diskusjon.....	s. 25
Konklusjon.....	s. 28

ABSTRACT

Objective: The aim of this review was to present different treatment options for pregnancies diagnosed with twin to twin transfusion syndrome (TTTS) and compare them to each other.

Background: Twin to twin transfusion syndrome is a rare and serious complication affecting 5,5-17% of all monozygotic, monochorionic, diamniotic twin pregnancies. Without treatment TTTS is associated with a high risk of fetal and neonatal mortality and morbidity. Treatment options include expectant management, amnionreduction, septostomy, selective feticide, fetoscopic laser ablation, preterm delivery (after week 35) and medications. Amnionreduction and fetoscopic laser ablation are the treatment options most used and discussed.

Method: Literature searches in Cochrane library, Ovid, Up-to-date and Pubmed were performed in the period March 2010 – August 2011. We chose to include articles from 1990-2011 using relevant key words concentrating on pathogenesis, treatment and prognosis. A total of 26 articles were reviewed.

Result and Conclusion: TTTS is a complex and unpredictable syndrome and choice of treatment must be taken after determining at what stage TTTS is present and how far the pregnancy has proceeded. There is an ongoing discussion about what the treatment of choice should be, as the knowledge of the syndrome and longterm prognosis is increasing and the surgical techniques developes. Laser ablation, being the only curative treatment, is widely accepted as the treatment of choice for women with stage II-IV TTTS between week 16-26.

INNLEDNING

Et flersvangerskap utgjør en økt risiko både hos mor og barn sammenlignet med singelsvangerskap. Før i tiden var det også mindre anerkjent og det ble stilt flere spørsmål ved denne typen svangerskap. Tvilling-tvilling-transfusjonssyndrom (TTTS) er en sjelden, men samtidig en alvorlig komplikasjon som kan oppstå i monozygote, monochoriale, tvillinggraviditeter (2). Det foreligger vaskulære anastomoser mellom fostrene som tillater en ubalansert fordeling av blodforsyningen, noe som kan medføre asymmetrisk føtal vekst og økt føtal/neoføtal mortalitet. De har også en økt risiko for senkomplikasjoner i form av kardiologiske og nevrologiske misdannelser, samt utviklingsforstyrrelser (3).

Selv om mye av kunnskapen knyttet til patogenese, diagnostikk og behandling er relativt ny viten, kan TTTS ha blitt beskrevet for lenge siden (4, 5). Allerede i bibelen kan syndromet ha blitt beskrevet for første gang: I 1 mosebok kapittel 25:23-26 står det skrevet; ”Herren sa til henne: «To folkeslag er det i ditt liv, to folk skal skilles helt fra mors liv av. Det ene blir sterkere enn det andre, den eldste skal tjene den yngste.» Da tiden kom og hun skulle føde, da var det tvillinger i hennes liv. Den som kom først, var rød, og lodden som en fell over hele kroppen. Ham gav de navnet Esau. Så kom broren; han holdt i Esaus hæl med hånden. Derfor kalte de ham Jakob.” (6).

Det å holde hælen til den første tvillingen var ofte en indikasjon på seteleie på den andre tvillingen. Denne form for fødsel var i antikken forbundet med lav overlevelse (4). Et maleri fra 1617 (forsidebilde 1) illustrerer også kanskje det som kan ha vært et tilfelle av TTTS, den ene tvillingen er blek mens den andre er pletorisk. Analyse av familiehistorien til eieren av bildet sier at den ene tvillingen ikke skal ha overlevd til voksenalder, uten at man vet sikkert om årsaken var TTTS (4).

Syndromet ble først ordentlig beskrevet på slutten av 1900-tallet av den tyske obstetrikeren Friedrich Schatz (4). Før han hadde flere andre beskrevet karforbindelser mellom tvillinger, men han systematiserte anastomosene og komplikasjonene (4). Etter han har det blitt skrevet mye og forsket mye på hva nettopp TTTS er og hva det kommer av. Fortsatt er mange spørsmål ubesvarte.

Vi finner temaet svært interessant og det er skrevet lite om emnet i norsk litteratur. I denne litteraturstudien har vi prøvd å samle det viktigste av det som finnes til nå av informasjon og

forskning, med hovedvekt på behandling. Som vi vil komme tilbake til senere er syndromet forbundet med en dødlighet på opp til 80-100% uten behandling (7). Valg av riktig behandling blir derfor viktig med tanke på å senke denne dårlige prognosen. Vi bestemte oss derfor for følgende problemstilling: **Behandlingsalternativer ved tvilling-tvilling transfusjonssyndrom og en sammenlikning av disse.**

METODE

Vi har valgt å gjøre en litteraturstudie innenfor fagfeltet obstetrikk og pediatri. Valg av tema, problemstilling og litteratursøk er gjort i fellesskap. Alle artiklene er lest av oss begge. Ellers har vi fordelt undertemaer oss i mellom, for så å redigere og diskutere i fellesskap. Arbeid har dermed bestått i mye samarbeid, men også selvstendig jobbing. Oppgaven vil derfor gjennomgående skifte mellom to forfattere.

Tidsperioden for våre søk er begrenset til perioden mars 2010 – august 2011. Da det skjer mye utvikling innen for temaet har vi valgt å studere artikler som er skrevet i tidsperioden 1990 – 2011, og har da måttet ekskludere artikler eldre enn dette. Vi har i hovedsak benyttet oss av oversiktsartikler og gått systematiske gjennom disse og deres referanselister. Ved hjelp av referanselistene har vi funnet flere artikler som er basert på randomiserte studier.

Litteraturen fant vi gjennom å søke i databasene Pubmed, Ovid, Up-to-date og Cochrane. Søkeordene som har blitt brukt er

- *twin to twin transfusion syndrome*
- *twin to twin transfusion syndrome AND pathogenesis*
- *twin to twin transfusion syndrome AND treatment*
- *twin to twin transfusion syndrome AND complications*
- *twin to twin transfusion syndrome AND prognosis*
- *twin to twin transfusion syndrome AND interventions*
- *twin to twin transfusion syndrome AND amnioreduction*

- *twin to twin transfusion syndrome AND septostomy*

I tillegg til å ekskludere artikler ut i fra publikasjonsdato, har vi også valgt å ekskludere artikler skrevet på andre språk enn engelsk. For generell kunnskap om embryologi har vi benyttet bøker innenfor obstetrikkfaget (8).

PATOFYSIOLOGI

Av alle tvillinggraviditeter er 1/3 monozygote og 2/3 dizygote. Av de monozygote er 1/3 dichorioniske med separate placentae, mens de resterende 2/3 er monochoriale og deler placenta.

TTTS er en sjelden svangerskapskomplikasjon som utvikles hos 5,5 - 17,5 % av alle monozygote, monochoriale, diamniotiske tvillinggraviditeter. Monozygote tvillingsvangerskap utgjør tilnærmet 4 av 1000 graviditeter i USA og TTTS forventes derfor å komplisere 200-1800 svangerskap årlig. Dette tallet er trolig underestimert siden neonatal død før eller i løpet av andre trimester kan være relatert til udiagnostisert TTTS ((1, 5), updaterte). I tillegg kan variasjoner i de diagnostiske kriteriene forklare den relativt store forskjellen i insidens intervallet (5). Tvilling-tvilling transfusjonssyndrom kan også komplisere høyere ordens tvillingsvangerskap dersom minst to av fostrene er monochorioniske.

TTTS kan ha blitt beskrevet allerede i Bibelen (2, 4). Til tross for lang kjennskap til tilstanden er patogenesen ved tvilling-tvilling transfusjonssyndrom fremdeles ikke tilstrekkelig kartlagt. Forskning har vist at årsaken er vaskulære anastomoser som tillater at blod kan strømme mellom tvillingene. Retningen av blodstrømmen bestemmes av de hydrostatiske og osmotiske trykkforskjellene mellom de to fostrene. Studier viser at bortimot alle monochoriale placentae har vaskulære anastomoser (9). Dette innebærer at blodutveksling mellom fostrene er det alminnelige i monozygote, monochoriale svangerskap (2). Det er først når blodstrømmen gjennom de vaskulære anastomosene blir ujevn, slik at man får en blodtransport fra donor-tvilling til mottaker-tvilling, at det utvikles TTTS. Når blod strømmer fra den ene tvillingen uten tilsvarende shunting av blod tilbake får man en donor-tvilling og en mottaker-tvilling med asymmetrisk føtal vekst og økt føtal/neoføtal mortalitet og morbiditet. Donor tvillingen får redusert blodvolum med påfølgende hypovolemi og redusert utvikling, vekst og diurese.

Den reduserte diuresen og den senere oligurien som oppstår hos donor-tvilling medfører abnorm reduksjon av amnionvæske som resulterer i oligohydramnion. Mottaker tvillingen får hypervolemi med utvikling av hjertesvikt og polyuri med påfølgende polyhydramnion (1-3). (Bilde 2)

Det foreligger fire forskjellige typer anastomoser (3):

1. Arteriovenøs (AV)
2. Venoarterial (VA)
3. Arterioarterial (AA)
4. Venovenøs (VV)

AV og AA anastomoser er de vanligst forekommende karforbindelsene, mens VV anastomoser er sjeldne (9). AA og VV er overflatiske anastomoser som tillater toveis blodstrøm. AV og VA er derimot dype anastomoser og har enveis blodstrøm hvor blodet kan gå fra den ene tvillingen til den andre. Det som bestemmer retningen av blodstrømmen i anastomosene er relatert til forskjellen i det hydrostatiske trykket til fostrene. AV-anastomosene dannes ved at en uparret arterie fra den ene tvillingen går til en cotyledon, som igjen er drenert av en uparret vene fra den andre tvillingen, forbindes. Normalt vil det eksistere en vene som går tilbake til donor-tvillingen, men ved TTTS er ikke dette tilfellet og dermed kan blodet shuntes fra den ene tvillingen til den andre (1, 10).

Avhengig av type og antall anastomoser som foreligger, vil blodkarforbindelsen mellom de to fostrene være balansert eller ubalansert. Ved ubalansert karforbindelse vil det foreligge en netto blodstrøm fra det ene fosteret til det andre. Arterioarteriale og venovenøse anastomoser kan virke regulerende ved en slik hemodynamisk ubalanse ved at de shunter blod tilbake til donor-tvillingen og vil dermed virke beskyttende mot utviklingen av TTTS. Flere studier viser at AA-anastomoser spiller en slik beskyttende rolle. AA-anastomoser kan påvises med farge-Doppler allerede fra 12 gestasjonsuke (2).

Hvorfor noen utvikler TTTS og andre ikke er fremdeles uklart. En hypotese er at TTTS utvikles grunnet mangel på AA-anastomoser, slik at det dermed er flere dype enn overflatiske anastomoser (2). Et slikt overskudd av dype anastomoser i forhold til de overflatiske, kompensatoriske karforbindelsene mener man vil kunne gi ujevn blodfordeling mellom de to fostrene. Denne hypotesen støttes av ex-vivo injeksjonsstudier som viser at morkaker fra

svangerskap komplisert med TTTS, har flere dype enn overflatiske anastomoser, sammenliknet med morkaker fra friske monozygote, monochoriale svangerskap (2). Ex-vivo studier viser at arteriovenøse anastomoser er tilstede i alle TTTS morkaker, noe som også støtter hypotesen om at det må være balansen mellom antall AV-anastomoser og AA-/VV-anastomoser som spiller inn på hvem som utvikler TTTS (2). Det er vist at 78 % av svangerskap med en eller flere AV-anastomoser og samtidig fravær av AA-anastomoser, utvikler TTTS (2). Antenatal påvisning av AA-anastomoser ved bruk av ultralyd-Doppler, forbundet med en nidobbel reduksjon i sannsynligheten for utvikling av TTTS (1). Doppler studier av placentære anastomoser viser at TTTS utvikles i 15 % av svangerskap med AA-anastomoser versus 61 % av svangerskap uten AA-anastomoser. En annen analyse av 96 svangerskap komplisert med TTTS, viste at samlet overlevelse var bedre ved tilstedeværelse av AA-anastomoser enn i svangerskap uten slike karforbindelser (2). Det har også blitt vist at AA-anastomoser var tilnærmet ikke-eksisterende i morkaker fra svangerskap komplisert med TTTS (2).

En annen hypotese er at TTTS vil utvikles dersom det foreligger flere AV-anastomoser fra donor-tvilling til mottaker-tvilling enn i motsatt retning (2). Endoskopiske studier viser at nettopp dette foreligger hos majoriteten av placentae fra svangerskap komplisert med TTTS (2). Disse studiene mangler imidlertid histopatologisk bekreftelse. Dette har imidlertid gitt grunn til å mistenke at balansen av AV forbindelser mellom tvillingene er avgjørende for utviklingen av TTTS. Sammenfattes disse synspunktene finner man at både antallet og type anastomoser spiller en sentral rolle i utviklingen av TTTS (2).

Karforbindelsene kan ikke alene forklare patofysiologien som gir TTTS, men er en forutsetning for den ubalanserte blodshuntingen som foreligger mellom tvillingene ved TTTS (1, 10). Blodshuntingen fører til hemodynamiske forskjeller mellom fostrene, noe som fører til adaptive føtale responser som omfatter både hormonelle, kjemiske og hemodynamiske endringer. Det er disse sekundære responsene som synes å være ansvarlige for utviklingen av syndromet (2). Donor-tvillingen blir hypovolemisk. Den hemodynamiske endringen fører til hormonelle endringer. I forsøk på å gjenopprette det intravaskulære volumet vil ADH nivået stige og bli flere ganger høyere enn normalt (1). ADH øker permeabiliteten for vann i distale tubuli og samlerør, slik at urinvolumet reduseres. Hypovolemien er videre assosiert med renal tubulær degenerasjon med tap av glomeruli og tubulære strukturer, samt utvikling av renal dysgenesi. Videre vil hypovolemien fører til redusert renal perfusjon og dermed aktivering av

renin-angiotensin-aldosteron systemet. Det økte angiotensin II nivået vil stimulere binyrebarkens aldosteronproduksjon som videre stimulerer reabsorpsjonen av natriumioner og dermed vann i distale tubuli og samlerør. Videre vil angiotensin II mediert vasokonstriksjon føre til økt arteriolemotstand i nyrene, slik at nyrenes perfusjon reduseres ytterligere. Samlet vil dette føre til oliguria med påfølgende oligohydramnion. Ved videre progresjon av TTTS vil effektene mediert av RAS og ADH forverre donorens oligohydramnion og lede til vekstrestriksjon hos donor-tvilling. Til slutt vil donortvillingens oligohydramnion resultere i anhydramnion og ”stuck twin”-fenomenet (1).

Mottaker-tvillingen vil oppleve hypervolemi. Det økte blodvolumet fører til strekk på atriene med påfølgende frigjøring av ANP (atrialt natriuretisk peptid) og BNP (”brain” natriuretisk peptid)(1, 2). Disse natriuretiske peptidene har diuretiske, natriuretiske og vasodilaterende egenskaper og virker derav som anti-hypertensiva. Det økte nivået av disse hormonene vil føre til føtal polyuri. Initialt vil dermed hypervolemien kompenseres ved å øke urinvolumet, men etter hvert vil renin og angiotensin fra donor-tvilling komme over i mottakertvillingens blodsirkulasjon via anastomosene. Videre har Bajoria et al vist at plasma endotelin-1 nivået hos mottaker-tvillingen er tre ganger høyere enn hos donor tvilling, i tillegg til det forhøyede nivået av BNP og ANP (1, 2). RAS mediatorene og endotelin-1 bidrar sammen med blodtransporten fra donor til hypertensjonen. Mottaker opplever økt belastning på hjertet med hypertrofi av en eller begge ventrikler og videre utvikling av hjertesvikt. Det er imidlertid vanligere med høyresidig hjertesvikt enn venstresidig ettersom høyre ventrikkelen er den dominerende ventrikkelen i fosterlivet. Oftest vil man finne ventrikulær hypertrofi/dilatasjon, mitralklaffinsuffisiens, trikuspidalklaffinsuffisiens og økt kardiothorakal ratio (1, 2). En sviktende høyre ventrikkelen leder til venøs hypertensjon som forplantes bakover med økt hydrostatisk trykk i kapillærene, og derav økt filtrasjon med økt interstitiell væske og funksjonell lymfatisk obstruksjon. Resultatet er utvikling av hydrops fetalis (1, 2).

DIAGNOSTIKK

Initialt ble diagnosen TTTS stilt basert på mer enn 20 % forskjell i fødselsvekt og mer enn 5 g/dL forskjell i hemoglobin tatt fra navlestreng (1). Imidlertid har disse kriteriene vist seg å være insuffisiente for å stille diagnosen ettersom kun et fåtall fanges opp med disse kriteriene.

En studie utført av Danskin og Neilson viste at kun 4 av 178 tvillingpar med TTTS hadde en forskjell i hemoglobin større enn 5 g/dL og en vektforskjell større enn 20 % (11). Videre fant man forskjell i hemoglobinverdi i kun 1 av 6 TTTS svangerskap ved perkutan blodprøve av navlestreng (12). Kriteriene er derfor blitt erstattet med ultralyd-doppler som kombineres med føtal ekkokardiografi (1).

Diagnosen TTTS kan stilles på bakgrunn av karakteristiske funn ved ultralyd. De sonografiske kjennetegnene ved tvilling-tvilling transfusjonssyndrom manifesterer seg vanligvis mellom 15 og 25 svangerskapsuke, men kan også presentere seg tidligere. Retrospektive studier viser at median alder ved diagnosetidspunktet er mellom 21 og 29 svangerskapsuke (2). Mor er vanligvis asymptomatisk, men symptomer på uttalt utvidelse av livmor kan forekomme (3). TTTS er en eksklusjonsdiagnose som stilles ved påvisning av polyhydramnion hos den ene tvillingen og samtidig oligohydramnion hos den andre i et monochorionisk-diamniotisk tvillingsvangerskap. Polyhydramnion før 20 svangerskapsuke defineres som MVP (maksimal vertikal høyde i amnionvæskesekk) > 8 cm, og oligohydramnion er definert som MVP < 2 cm (12, 13). Etter 20 svangerskapsuke defineres polyhydramnion som MVP > 10 cm (3). Funn som understøtter diagnosen er monochorionisitet, samme kjønn, fravær av "twin-peak sign", liten eller ikke-visuell blære og abnormal Doppler av umbilikalarterie hos donor, samt stor blære, kardial hypertrofi/dysfunksjon, abnormal Doppler velocimetri av venae umbilicalis/ductus venosus og hydrops hos mottaker-tvilling (1, 2, 12, 13). Fravær av "twin-peak sign" indikerer at det foreligger et monochorionalt, diamniotisk tvillingsvangerskap. I alvorlige tilfeller av TTTS kan oligohydramnion progrediere til anhydramnion som videre kan lede til "stuck twin"-fenomenet. Man kan da ved ultralyd se at donor-tvilling ligger presset mot livmorveggen med minimalt amniovæske og med amniomembranen inntil kroppen, samtidig som man ser mottaker-tvilling ligge i en forstørret amniosekk med økt væskeinnhold som presser donor mot cervix-veggen (3). Som nevnt ovenfor er ikke forskjell i føtal vekst et spesifikt sonografisk parameter, men er vanligvis tilstede.

Ved tvillingsvangerskap bør det avgjøres om det foreligger monochorionisitet tidlig, helst før slutten av første trimester. TTTS kompliserer mellom 5,5 – 17,5 % av monochorioniske tvillingsvangerskap, tilstanden har en høy mortalitet og morbiditet og det foreligger en rekke gode behandlingsalternativer (5). Monochorioniske tvillingsvangerskap må derfor holdes under kontinuerlig monitorering for utvikling av TTTS. Dette gjøres ved hjelp av ultralyd,

ultralyd-Doppler og ekkokardiografi. I en undersøkelse av 194 monochorioniske svangerskap, oppstod TTTS i 17 av disse og majoriteten av antenatal død forekom før 24 gestasjonsuke (3). Som nevnt tidligere er den mediane alderen ved diagnosetidspunktet 21-29 svangerskapsuke. Det er dermed nødvendig at ultralydmonitorering av monochorioniske tvillingsvangerskap starter tidlig, helst allerede i 16 svangerskapsuke, slik at behandling kan iverksettes og komplikasjoner forhindres. Videre oppstår TTTS vanligvis gradvis, men tilstanden kan også utvikle seg brått. Det er derfor holdepunkt for ultralydundersøkelse hver andre uke, fra og med 16 gestasjonsuke til fødsel (3). Ekkokardiografi-undersøkelse er indisert i alle monochorioniske tvillingsvangerskap. Dette fordi det er seks ganger høyere risiko for kongenitale kardiale anomalier i monochorionale svangerskap. Denne risikoen er ytterligere forhøyet dersom svangerskapet er komplisert med TTTS (6,9 % versus 2,3 %) (2).

Karakteristiske Doppler funn ved TTTS omfatter abnormal pulsatile index i a. umbilicalis, abnormal systolisk hastighet i a. cerebri media og abnormal pulsølge i ductus venosus, v. hepatica og i v. umbilicalis (1).

I tillegg til ultralyd er ekkokardiografi et viktig verktøy i diagnostikken av TTTS, samt i forhold til oppfølgingen, vurdering av progresjonen og behandlingen.

Kompensasjonsmekanismene som iverksettes til den ubalanserte blodshuntingen mellom tvillingene gir hormonelle, kardiovaskulære og hemodynamiske endringer. De kardiovaskulære endringene kan registreres ved bruk av ekkokardiografi og ses først og fremst hos mottaker. Funnt ved ekkokardiografi hos donor er imidlertid sjelden ettersom både ventriklens og atriens funksjon normalt er bevart. Mottaker-tvilling opplever økning av blodvolumet med påfølgende hypertensjon. Mottakerens hypertensjon medfører økt belastning av hjertet med kardiovaskulære endringer i form av trikuspidalinsuffisiens, ventrikulær hypertrofi, mitralinsuffisiens, ventrikkeldilatasjon og økt kardiothorakal ratio. Dette kan man se med ekkokardiografi, som derfor står sentralt i både diagnostikken og i oppfølgingen av TTTS. Videre vil ekkokardiografi også gi nyttig informasjon med hensyn til progresjonen av tilstanden. Initialt vil den høyresidige ventrikkeldilatasjon og hypertrofien være større enn den venstresidige. Etter hvert som tilstanden progredierer vil både den høyresidige og venstresidige ventrikkelhypertrofien bli mer uttalt (1).

Det har blitt utarbeidet fire forskjellige systemer som benyttes i diagnostikken av TTTS (1):

1) Quintero's staging system, 2) Cincinnati's staging system, 3) CVPS systemet

(cardiovascular profile scoring system), 4) CHOP systemet (Children's Hospital of Philadelphia).

CVPS-, CHOP- og Cincinnati-systemet er basert på ekkokardiografiske funn hos de to fostrene. I Cincinnati systemet er stadium III inndelt i tre substadier. IIIa ved mild kardiomyopati hos mottaker, IIIb ved moderat og IIIc ved uttalt kardiomyopati hos mottakertvillingen. Videre inkluderes ekkokardiografiske funn som dysfunksjon av atrioventrikulærklaffene, tykkelse av ventrikkelvegg og ventrikkelfunksjonen. CVPS systemet tar utgangspunkt i om det foreligger hydrops, abnormale arterielle og/eller venøse Doppler funn, kardiomegali, insuffisiens av atrioventrikulærklaffene og kardial dysfunksjon. Også CHOP-systemet tar utgangspunkt i ekkokardiografiske funn hos mottaker, men også ultrasonografiske funn hos begge fostre.

Quintero's staging system for TTTS er utelukkende basert på funn ved ultralyd Doppler velocimetri. Quintero presenterte dette systemet i 1999, hvor sykdommen deles inn i fem stadier (1, 3, 12, 13)

- Stadie I: Oligohydramnion hos donor og polyhydramnion hos mottaker, men med synlig urinblære hos donor og normal Doppler wave forms. Synlig urinblære indikerer at den renale perfusjonen hos donor er bevart, samt at blodvolumet tapt til mottakertvillingen ikke er stort nok til at donortvillingen dør.
- Stadie II: Oligohydramnion og polyhydramnion, men urinblære kan ikke lenger visualiseres hos donor. Dette fosteret er i nyresvikt. Doppler wave forms er normal.
- Stadie III: Oligohydramnion og polyhydramnion. Urinblære hos donor kan ikke visualiseres. Doppler wave forms er unormal. Unormal Doppler defineres som fravær av eller reversert ende-diastolisk hastighet i a. umbilicalis, reversert flow i ductus venosus eller pulsatile flow i v. umbilicalis.
- Stadie IV: Hydrops fetalis hos en eller begge fostre.
- Stadie V: Død av ett eller begge fostre.

Det er imidlertid flere begrensninger ved Quintero's system, noe som har medført diskusjon rundt gyldigheten til systemet med hensyn til prognose og behandlingsmonitorering. Det tas ikke forbehold for tilfeller hvor det foreligger en kombinasjon av funn fra de ulike stadiene. Som et eksempel kan det forekomme at donor-tvillingen både presenterer visuell urinblære og abnormal Doppler. Om sykdommen befinner seg på stadie I eller III vil da være vanskelig å bedømme. Det vil da bli vanskelig å bedømme både prognose, samt hvilken behandling som er mest gunstig. Videre tar systemet ikke hensyn til ekkokardiografiske funn. Dermed ignorerer Quintero-systemet de kardiovaskulære elementene av sykdommen som Michelfelder og kollegaer har vist er tilstede allerede i Quintero stadium I og II i 50-60 % av tilfellene (1). Doppler av fostrene kan altså være normal samtidig som det kan foreligge en svekket kardial funksjon/kardial dysfunksjon.

PROGNOSE

Flersvangerskap innebærer en økt risiko både for mor og barn. TTTS er som nevnt tidligere en meget alvorlig komplikasjon som kan oppstå ved monozygote, monochoriale svangerskap. Forekomsten av senkomplikasjoner og død er økt (14). TTTS er et uforutsigbart syndrom og det er vanskelig å vite med sikkerhet hvordan det vil utvikle seg, eller om det vil utvikle seg i det hele tatt. Av denne grunn er det vanskelig å si noe generelt om prognosen. Selv om vi har pekt på svakheter ved Quintero's stadielinndeling, er det allikevel dette systemet som brukes mest i praksis og som går igjen i litteraturen. Prognosen kan derfor også ses utifra hvilket Quintero-stadie syndromet befinner seg på. TTTS stadie 1 har bedre prognose enn de øvrige stadiene. Når i svangerskapet TTTS oppdages og hvor raskt den progredierer, samt grad av vellykket behandling er også viktig. TTTS som oppstår tidlig i svangerskapet er forbundet med dårligere prognose. TTTS oppstått etter uke 26 i svangerskapet har en mer variabel prognose (15). Dersom den ene tvillingen dør intrauterint medfører dette økt risiko og dårligere prognose for det gjenværende fosteret.

Uten behandling er TTTS som nevnt forbundet med en mortalitet på 80-100% (7, 16). De som overlever svangerskapet har en høyere risiko for kardiovaskulære, nevrologiske og – utviklingsforstyrrelser (3). Selv med vellykket behandling ser man økt forekomst av særlig nevrokognitive komplikasjoner (15). Man har funnet nedsatt arteriell elastisitet og høyere pulsebølger hos donortvilling, noe som gir en høyere arbeidsbelastning for hjertet. Årsaken er

usikker, men redusert blodstrøm kan muligens gi varige forandringer i den arterielle strukturen(17). Nevrologiske forstyrrelser er rapportert hos opp til 50%. De kan forekomme på grunn av selve syndromet, på grunn av fortidlig fødsel som er en risiko i seg selv (18) eller grunnet død av det andre fosteret intrauterint. Behandling med laserkoagulasjon kan føre til at oppståtte komplikasjoner kan reverseres og tilstanden kan normaliseres. Nettopp på grunn av den høye forekomsten av komplikasjoner er det viktig at valget om å avslutte svangerskapet blir diskutert med foreldrene (15). Mer om prognose etter de ulike behandlingene vil bli beskrevet mer detaljert under de enkelte behandlingsalternativene.

Flere og større studier er nødvendig for å kunne gi bedre og mer sikker kunnskap om kort og langtidsprognose. Mange av de som blir behandlet med laserkoagulasjon får dette gjort ved spesialiserte sentre får så videre å bli fulgt opp ved sine lokale sykehus.

BEHANDLING

Det finnes flere ulike behandlingsmuligheter og valg av behandling avhenger av flere faktorer. Avgjørende i valget er hvor mange uker kvinnen er på vei i graviditeten, stadiet av TTTS, progresjonen av syndromet, samt tilgjengelig behandling. Jo tidligere i svangerskapet TTTS oppstår, jo mer vektlegges sannsynligheten for senkomplikasjoner ved en eventuell for tidlig fødsel og de komplikasjoner som en vedvarende TTTS tilstand gir. Målet for enhver behandling er å oppnå høyest grad av overlevelse og lavest grad av senkomplikasjoner (19).

Man kan dele behandlingene inn i to hovedgrupper: 1) Symptomatisk behandling og 2) Kurativ behandling. Under resultater vil vi gå nærmere inn på de enkelte alternativene.

De ulike behandlingsmulighetene

- Ekspektanse/ingen behandling
- Amnionreduksjon
- Septostomi
- Selektiv feticide
- Laser koagulasjon
- Forløsning etter uke 25

- Medikamenter (rettet mot hjertesvikt og tidlig forløsning)

Ekspektanse

Med ekspektanse avventer man situasjonen uten behandling. Ekspektanse er særlig aktuelt dersom det dreier seg om et stadie 1 TTTS. Det er dette stadiet av TTTS som er gjenstand for størst diskusjon med tanke på behandling (15). I tilfeller med mer alvorlige stadier viser den høye mortalitetsraten at behandling er nødvendig. Som tidligere nevnt er TTTS et uforutsigbart syndrom og man vet lite om hvor mange av svangerskapene som vil progrediere til mer alvorlige stadier. Det diskuteres hvorvidt amnionreduksjon eller laserbehandling på dette stadiet bedrer prognosen. Det er flere alvorlige komplikasjoner til de invasive alternativene, og det kan se ut som at nøye overvåking av mor og barn for å følge en eventuell progrediering av sykdommen er et bedre alternativ. Dette gjøres ved ukentlige ultralyd undersøkelser. Amnionreduksjon kan blant annet redusere sjansen for en senere vellykket behandling med laserkoagulasjon. Ved maternelle komplikasjoner og polyhydramnion anbefales det allikevel behandling ved stadie 1 TTTS.

En studie utført av Wagner et al sammenlignet pasienter som fikk laserbehandling ved stadie 1 TTTS, med de som bare fikk konservativ behandling og kun utført laserbehandling ved progresjon av sykdom. Studien viste at det ikke var noen forskjell i gjennomsnittlig varighet av svangerskapet og overlevelse mellom de to gruppene (20). En kohorte studie viste at bare 9,5% av svangerskapene med stadie TTTS 1 progredierte til mer alvorlige stadier.

Amnionreduksjon ble kun utført i tilfeller med maternelle komplikasjoner og ga da samme kliniske utfall sammenlignet med de som hadde progrediert til mer alvorlige stadier og blitt behandlet med laserkoagulasjon. Studien klarte heller ikke å påvise noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig svangerskapsvarighet ($p=0,22$), i fødselsvekt eller totaloverlevelse ($p=0,8$), blant de som fikk konservativ behandling i forhold til de som ble behandlet med laserkoagulasjon. Forfatterne påpeker at selv om de ikke klarer å påvise en signifikant forskjell, forelå det allikevel en klinisk forskjell som kunne ha kommet tydeligere frem i en større studie. De konkluderer med at ekspektanse kan være et fornuftig valg (21).

Amnionreduksjon

Amnionreduksjon ble initialt introdusert som en måte å forlenge svangerskap komplisert med TTTS og dermed forhindre prematur fødsel. Imidlertid viste det seg at amnionreduksjon også

kan forbedre den uteroplacentære perfusjonen. Virkningsmekanismen er eliminering av polyhydramnion. Ved polyhydramnion foreligger det en overdistensjon av livmoren. Denne utvidelsen av livmoren er en viktig risikofaktor for PROM (premature rupture of the membranes) og for tidlig fødsel (< gestasjonsuke 37). Videre vil det ved polyhydramnion også foreligge redusert uteroplacentær perfusjon grunnet økt intra-amniotisk trykk. Dette forhøyede intra-amniotiske trykket øker trykket på den chorioniske platen og forringer den føtale sirkulasjonen. Ved å fjerne den overflødig amnionvæsken reduseres strekket på uterus og den uteroplacentære perfusjonen (perfusjonen i både placenta og livmor) forbedres. Det er blitt registrert en økning av uterin arterial blodstrøm på 74 % etter amnionreduksjon. Derav følger bedret sirkulasjonsforhold for fostrene og redusert risiko for PROM og for tidlig fødsel (1, 2, 22, 23).

Grunnet mangel på randomiserte studier finnes det ingen standardiserte retningslinjer på hvordan selve prosedyren utføres, som derfor varierer mellom de ulike sentrene som utfører amnionreduksjon. Hvor mye væske som skal fjernes, hvor raskt denne skal fjernes og bruk av tokolytiske medikamenter og antibiotika er altså ikke standardisert.

Prosedyren blir utført under lokal anestesi, eventuelt med profylaktisk bruk av antibiotika. Ved hjelp av kontinuerlig ultralydveiledning føres en 18-gauge nål (koblet til et sug eller en sprinje) inn i amnionsekken med polyhydramnion hvor væske tappes inntil den dypeste vertikale lommen er redusert til 5-6 cm. Eventuelt gis det tokolytiske medikamenter. Etter hvert som væsken tappes vil strekket på uterus reduseres og risiko for PROM reduseres. Man reduserer dermed risikoen for prematur fødsel. Videre vil amnionreduksjonen redusere det intra-amniotiske trykket. Det forhøyete intra-amniotiske trykket er i likhet med polyhydramnion assosiert med PROM. Hensikten med behandlingen er altså å eliminere polyhydramnion og dermed redusere risiko for prematur fødsel, samt redusere trykket på placentaoverflaten og dermed forbedre fostrenes blodsirkulasjon (24). Videre er det nødvendig med oppfølging med ultralyd. Denne prosedyren utføres så ofte som nødvendig, avhengig av reakkumuleringen av væske i mottakertvillingens amnionsekk. Forekommer det ingen reakkumulering er kun ett inngrep er nødvendig (12). I en studie responderte 17 % av pasientene behandlet med amnionreduksjon med én enkel amnionreduksjon (22).

Prosedyrerelaterte komplikasjoner forekommer hos 10 % av pasientene behandlet med repetitiv amnionreduksjon. Hyppigst forekommende av disse komplikasjonene er føtal død innen 48 timer etter inngrepet eller spontanabort (24). Andre komplikasjoner omfatter perforasjon av skillemembranen, separasjon av amnion-chorion, blødning inne i amnionsekken, PROM, PPRM (preterm premature rupture of the membranes) innen 48 timer etter inngrepet (6 %), prematur forløsning, choroamniotitt (1 %), abruptio placentae (1,3 %) og iatrogen igangsatt fødsel (risiko 4%) (25).

Komplikasjoner fra prosedyren kan ødelegge for senere nødvendig laserbehandling. Ved PROM er lasekoagulasjon kontraindisert. Videre vil en eventuell iatrogen skade av membranen øke vanskeligheten av laserkoagulasjon ved at det blir vanskeligere å plassere føtoskopet. Blødning inn i amnionsekken gir blodig amnionvæske som vil redusere sikten. Ettersom inngrepet kan ødelegge for en eventuell nødvendig laserbehandling ved et senere tidspunkt, menes det at det er en behandling som trolig er best til å forlenge svangerskapet for tilfeller med mild TTTS som har nådd gestasjonsuke 26 (25).

Van Gemert et al publiserte i 2001 en oversikt over 24 studier hvor det ble sett på amnionreduksjon som behandling mellom 1990 og 2000. De fant en overlevelsesrate varierende mellom 18-83 % med gjennomsnittlig overlevningsrate på 60 % og nevrologiske komplikasjoner varierte mellom 5 og 58 % (24). Også Moise et al rapporterte en overlevelsesrate på rundt 60 % (22).

The International Amnioreduction Registry har laget en oversikt som inkluderer 223 tvillingsvangerskap fra 20 ulike sentre diagnostisert med TTTS før gestasjonsuke 28, behandlet med amnionreduksjon. Totalt omfatter dette 760 amnionreduksjonsinngrep. En sammenfatning av resultatene viste at begge tvillinger var levendefødte i 55 % av tilfellene, kun en tvilling levendefødt i 31 % av tilfellene og begge tvillinger var dødfødt hos 14 %. Videre døde 30 % av de levendefødte i løpet av de fire første ukene. Det ble gjort kranial ultralyd etter 4 uker, hvor 24 % av mottakertvillingene og 25 % av donortvillingene hadde tegn på intrakraniale abnormaliteter (25).

En metaanalyse fra 2008 sammenfattet resultatet til følgende tre studier: Eurofoetus studien (2004), Moise (2005) og NIH (2007) (16). Amnionreduksjon ble i disse studiene sammenliknet med andre behandlingsmodaliteter. Moise sammenliknet repetitiv

amnionreduksjon med septostomi, de to andre sammenliknet repetitiv amnionreduksjon med laserkoagulasjon (16, 22, 26). Moise og NIH ble utført i USA, Eurofetus studien i Europa. Metaanalysen viste en behandlingsgevinst i favør laserkoagulasjon. Denne behandlingsgevinsten gjaldt da i forhold til tap av begge fostre, perinatal død, neonatal død og nevrologiske abnormaliteter.

Amnionreduksjon ga følgende utfall sammenliknet med laserkoagulasjon:

- Total overlevelse 48 % vs 59 % (RR 0,81; 95 % CI, 0,65-1,01),
- Perinatal død 44 % vs 26 % (RR 0,59; 95 % CI, 0,40-0,87),
- Neonatal død 26 % vs 8 % (RR 0,29; 95 % CI, 0,14-0,61),
- Ingen overlevende 49 % vs 24 %.

Flere barn på alder 6 måneder hadde ikke nevrologiske abnormaliteter i lasergruppen enn i amnionreduksjonsgruppen (52 % vs 31 %; RR 1,66; 95 % CI, 1,17-2,35).

Tilsvarende tendens, det vil si tendens til at laserbehandling er overlegen amnionreduksjon både i overlevelse og nevrologiske komplikasjoner, ble funnet i en annen metaanalyse fra samme år (23). Svangerskap behandlet med amnionreduksjon ga følgende utfall:

- Total overlevelse: 38-81 %
- Ingen overlevende: 9-49 %
- Minst en overlevende: 51-90 %
- Neonatal død: 14-39 %
- Cerebrale anomalier: 18-83 %

Amnionreduksjon er den enkleste og mest tilgjengelige behandlingsmodaliteten for TTTS. Imidlertid er det i utgangspunktet en symptomatisk behandling, som i motsetning til laserkoagulasjon ikke fjerner den bakenforliggende patologien ved TTTS.

Mikroseptostomi

I løpet av de senere år har man gått fra septostomi til mikroseptostomi. Ved mikroseptostomi gjøres en ultralyd-veiledet perforasjon av skillemembranen. Målet med denne perforasjonen/punkteringen er å gjenopprette likevekt mellom amnionvæsken i donorens og mottakertvillingens amnionhule og dermed gjenopprette trykkforskjeller mellom de to amnionhulene (25). Tanken bak prosedyren er altså å tillate strøm av overflødig væske fra

mottakerens amnionhule til donorens amnionhule. Dette kan lede til en reduksjon av oligo/polyhydramnionsekvansen. Ideen til denne behandlingsmetoden oppstod etter et tilfelle hvor en utilsiktet iatrogen punktering av skillemembranen i et TTTS-komplisert svangerskap, ledet til normalisering av amnionvæske i de to fosterhulene (2). Det har blitt rapportert flere tilfeller hvor kun én amnionreduksjon var nødvendig som behandling. Det ble foreslått at det kunne være en utilsiktet mikroseptostomi som var årsaken til bedring sett etter amnionreduksjon (1, 2, 5, 22). Det er imidlertid ingen studier som beviser denne påstanden om at utilsiktet septostomi er mekanismen for hvordan amnionreduksjon gir klinisk bedring av TTTS (1). Likevel ledet dette til introduksjon av septostomi som behandling for TTTS.

Vanligvis utføres mikroseptostomi alene, men kan også utføres i forbindelse med en amnionreduksjon. Utføres mikroseptostomi alene føres en 22 gauge spinalnål gjennom donorens amnionsekk og deretter inn i mottakerens amnionhule under ultralydveiledning. Det skapes dermed en perforasjon i skillemembranen slik at væske kan strømme fra mottakerens til donorens amnionhule. Ved å utføre mikroseptostomi i kombinasjon med amnionreduksjon benyttes en 18-gauge spinalnål for amnionreduksjon, hvor 22-gauge nålen som blir brukt til mikroseptostomi-prosedyren, føres inn gjennom 18-gauge nålen. Dette slik at det blir kun én punksjon inn til amnionhulen. Etter 24 timer blir det utført en ultralydundersøkelse for å se om det har oppstått likevekt mellom amnionvæsken i de to fostersekkene (22, 25).

Det er en rekke komplikasjoner som kan oppstå etter en mikroseptostomi. Dersom perforasjonen blir for stor kan dette resultere i et pseudomonoamniotisk tvillingsvangerskap med sammenfiltrering av navlesnorene som kan lede til død av ett eller begge fostre (2, 5, 12, 22). Videre kan en septostomi hindre behandlingssuksess ved en eventuell senere nødvendig laserkoagulasjonsbehandling eller amnionreduksjon. En ytterligere innvending for bruk av septostomi som behandlingsform ved TTTS, er at det kan bli vanskeligere å monitorere sykdomsforløpet og status for donor-tvillingen etter prosedyren. Dette fordi amnionvæsknivået i donorens fostersekk ikke lenger vil være representativt for dette fosterets renale funksjon etter prosedyren. Ved septostomi vil altså denne markøren falle bort (12).

De ulike studiene som er gjort på septostomi rapporterer signifikant forskjellige tall med hensyn til overlevelse ved bruk av denne prosedyren som behandlingsform. I en studie utført av Moise et al, ble 73 kvinner med TTTS før 24 svangerskapsuke inkludert. Man

sammenliknet neonatal og perinatal overlevelse både ved bruk av septostomi og amnionreduksjon som behandlingsform. Risikoen for føtal død var 12,5 % ved septostomi og 13 % ved amnionreduksjon. Det var videre ingen signifikant forskjell i risiko for neonatal død mellom behandlingsformene (25). Perinatal overlevelse av minst én tvilling forelå i 80 % av svangerskapene behandlet med septostomi (78 % for amnionreduksjon). Perinatal overlevelse av begge tvillingene forelå i 60 % av svangerskapene behandlet med septostomi (50 % for amnionreduksjon). Det ble imidlertid vist at septostomi sammenliknet med amnionreduksjon, har en fordel ved at færre trenger mer enn én behandling. I studien behøvde 69 % av deltakerne i amnionreduksjonsgruppen mer enn én behandling, sammenliknet med 46 % av deltakerne i septostomigruppen. Likevel er det viktig å ta i betraktning at det var et signifikant høyere behov for kombinerende av flere behandlingsmodaliteter i septostomigruppen enn i amniongruppen (40 % vs 8 %) (16, 22).

Selektiv feticide

Ved selektiv feticide avliver man det ene fosteret for å øke sjansen for at det andre fosteret skal overleve. Dersom et foster dør intrauterint utgjør dette en betydelig risiko for det gjenværende fosteret. Hypotensjon med akutt anemi hos det gjenværende fosteret, grunnet akutt blødning inn til det døde fosteret, er en mulig fryktet komplikasjon (10). Selektiv feticide er aktuelt dersom man ser at det ene fosteret har liten eller ingen sjanse til å overleve svangerskapet, eller ved mislykket behandling med laser koagulasjon. Tilfeller med tilbakevendende TTTS og twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) har også blitt behandlet på denne måten (25). Ved amnionreduksjon er risikoen for for tidlig forløsning tilstede dersom store mengder amnionvæske blir tappet. Av denne grunn er selektive feticide også her et behandlingsalternativ (14).

Det fosteret som anses å ha minst sjanse for å overleve svangerskapet blir valgt. Om mottaker-tvilling eller donor-tvilling blir valgt, har vist seg å ikke ha noen forskjell i overlevelse, men reduksjon av mottaker-tvillingen er ofte enklere å gjennomføre rent teknisk og blir derfor oftere valgt (25).

Vanligvis injiseres kaliumklorid for å stanse fosterets hjerte. Dette er ikke mulig ved TTTS, da stoffet kan embolisere til det andre fosteret pga av de vaskulære forbindelsene dem imellom. I stedet for gjøres derfor en ultralydveiledet okklusjon/koagulering av navlestrengen

til fosteret som skal reduseres, blodforsyningen opphører og det felles kretsløpet avbrytes (14). 3 studier har vist at overlevelsen for det gjenværende fosteret ligger mellom 77 % og 92 %, dog med flere tilfeller av komplikasjoner i form av PPRM (25). Andre komplikasjoner som kontraksjon av livmoren, lekkasje av amnionvæske, og akutt blødning ved koaguleringsstedet utgjør også en risiko ved inngrepet.

Laserkoagulasjon

Laser koagulasjon er den eneste kurative behandlingsformen som finnes for TTTS. Behandlingen går ut på at man koagulerer anastomosene mellom de to fostrene for å stoppe blodstrømmen dem i mellom, og da også den uhensiktsmessige fordelingen av væske. Inngrepet utføres få steder i verden da det kreves høy kompetanse med erfaring og spesialisert utstyr (27). Det har blitt foreslått at behandlingen skal konsentreres rundt noen få sentre for å optimalisere den tekniske ekspertisen (21).

Metoden ble først introdusert av Dr. De Lia i 1990 og har siden den gang blitt videreutviklet flere ganger (10). Behandlingen brukes hovedsakelig ved Quintero stadie II-IV TTTS, mellom uke 16 og 26 i svangerskapet, og det er nå bred enighet om at dette er den beste behandlingen på dette stadiet og tidspunktet av syndromet. I USA er det forbudt å utføre inngrepet etter uke 26, da utstyret som brukes ikke er godkjent for bruk av FDA (food and drug administration) (25).

I tillegg er bruk av laser koagulasjon vanskeligere å utføre sent i andre trimester. Føtal vernix i amnionvæsken reduserer klarheten og det blir vanskeligere å orientere seg med føtoskopet. Blodårene er også større og av den grunn vanskeligere å koagulere. Inngrepet gjøres allikevel etter uke 26 noen steder i Canada og Europa (25). Ved alvorlige tilfeller av Quintero stadie I kan det være aktuelt med laser koagulasjon, blant annet ved polyhydramnion assosiert med maternelle symptomer (10).

Etter en rekke undersøkelser av mor og barn avgjøres det om laser koagulasjon er mulig å gjennomføre. Vanligvis gjøres inngrepet dagkirurgisk under lokal eller regional anestesi. I noen spesielle tilfeller er det nødvendig med generell anestesi, særlig om det foreligger store maternelle plager. Et føtoskop føres inn via mors abdomen inn i livmoren slik at man kan orientere seg ved hjelp av et kamera, for så å koagulere anastomosene. Føtoskopet føres inn

der man enklest mulig får tilgang til den ekvatoriale platen mellom de to navlesnorenes plassering i morkaken. Ultralydveiledet føres føtoskopet inn i amnionhulen til mottaker tvillingen. Skillemembranen mellom de to amnionhulene ved placentas grensesnitt, samt der hvor navlestrengene går inn i placenta, blir synlige (10).

Opprinnelig koagulerte man alle overflatekarene som krysset skillemembranen. Quintero videreutviklet den opprinnelige teknikken og tok i bruk selektiv laser fotokoagulasjon (SLPCV) hvor man identifiserer anastomosene som skal koaguleres. Alle blodårer som krysser membranen blir identifisert og klassifisert. Opprinnelig ble ekvatorial platen brukt som et "landemerke" for grensen mellom mottaker og donor tvilling. I realiteten har det vist seg at den reelle grensen ofte ligger lenger mot donor tvillingen grunnet den økte væske mengden. Ved å usystematisk koagulere årer ville man kunne komme til å koagulere årer som kun tilhører donor tvilling. Ved å ta i bruk denne nye metoden økte man sjansen for et positiv utfall for begge tvillingene, da donor tvilling tidligere var mer utsatt for skade eller død (10). Sekvensiell selektiv laser koagulasjon (SQLPCV) er en videreutvikling av denne teknikken. Anastomosene blir først kartlagt som forklart over, så blir de arteriovenøse (AV), venoarteriøse (VA) og arterioarteriale (AA) anastomosene koagulert i sekvensiell rekke. Studier viser at SQLPCV er assosiert med lavere dødelighet for donor tvilling (7 versus 21 %) og signifikant høyere overlevelse av begge fostre sammenlignet med SLPCV (74 % versus 57 %) (28).

Som ved alle inngrep er det også ved laser koagulasjon flere potensielle komplikasjoner som kan oppstå i etterkant av inngrepet: prematur ruptur av membranene før uke 37 i svangerskapet (PROM) (30%), lekkasje av amnionvæske inn i mors peritoneal hule, vaginal blødning, abrupcio placentae og chorioamnionitt.

PROM er den vanligste av de alvorlige komplikasjonene og kan føre til for tidlig fødsel. Det kan gis medikamenter før og etter for å forhindre kontraksjoner samt infeksjoner. Mislykket behandling er definert ved at det fortsatt finnes gjenværende symptomatiske anastomoser etter koaguleringen. Det kan være anastomoser som ikke ble oppdaget eller tilstrekkelig koagulert under inngrepet eller revaskulering i etterkant (27). Dette kan føre til persisterende TTTS eller en mild variant av reversert TTTS, twin anemia polycythemia sequence (TAPS). Små arteriovenøse anastomoser mellom fostrene muliggjør at erytrocytter går fra den en tvillingen til den andre. Mottakertvillingen blir anemisk mens donortvilling blir pletorisk. Dersom TAPS skulle oppstå kan det behandles med intrauterin transfusjon, selektiv reduksjon eller

ekspektanse. TAPS har blitt registrert opp til 6 uker etter behandling med laserkoagulasjon (25). Skulle et av fostrene død intrauterint etter inngrepet er sannsynligheten for at det oppstår komplikasjoner med det andre fosteret redusert, da det ikke lenger er forbindelser mellom fostrene.

Det anbefales ukentlige ultralyd oppfølginger de første 6 ukene og deretter hver 2. uke etter behandling.

En metaanalyse fra 2007 (23) viste disse tallene for svangerskap behandlet med laserkoagulasjon:

- Total overlevelse: 55-77%
- Ingen overlevende 13-25%
- Minst en overlevende 75-87%
- Neonatal død 4-12%
- Cerebrale abnormaliteter: 2-33%

En figur fra samme studie illustrerer neonatal overlevelse hos de behandlet med laserkoagulasjon sammenlignet med de behandlet med amnionreduksjon (figur 1) (23).

En studie fra 2005 viste hvilken effekt laserkoagulasjon kan ha på de kardiovaskulære forandringene som oppstår hos fostrene grunnet ubalansen i blodstrømmen dem i mellom. Ekkografi ble utført før laserkoagulasjon og postnatalt, median alder var 21,5 måneder. Før behandling hadde 54,9% av mottakertvillingene kardiovaskulær dysfunksjon, 23,7% av donortvillingene hadde fraværende eller reversert endediastolisk strøm i a. umbilicalis. Postnatalt var ekkografi normal hos 87,6% av barna. De fant også at kongenital hjertefeil og da spesielt pulmonalstenose var økt sammenlignet med normalpopulasjonen. Studien viser at laserbehandling kan reversere og normalisere de kardiovaskulære forandringene som oppstår ved TTTS, men også at det er nødvendig med god oppfølging etter fødsel grunnet høyere forekomst av pulmonalstenose hos TTTS barn. Det at de som fikk påvist hjertefeil intrauterint før laserbehandling i mange tilfeller hadde helt normale prøvesvar postnatalt, viser også hjertets evne til remodelering (7).

En studie som undersøkte nyrefunksjonen til 18 tvillingpar ved 3 års alder, viste ingen signifikant forskjell mellom mottaker og donor-tvilling ved måling av serum og urinmarkører, samt kreatinin clearance (29).

Eurofoetus studien, en randomisert studie som sammenlignet kvinner diagnostisert med TTTS før uke 26 behandlet med laserkoagulasjon vs amnionreduksjon, konkluderte med at laserkoagulasjon er en mer effektiv første-linje behandling enn amnionreduksjon.

Laserkoagulasjon gruppen hadde en høyere sannsynlighet for overlevelse av minst en tvilling opp til 28 dager etter fødsel (76% vs 56%, $P=0.009$) og opp til 6 måneder ($P=0.002$), sammenlignet med amnionreduksjon gruppen . Man så også at fødselsvekt blant levendefødte barn var høyere hos de behandlet med laserkoagulasjon, samt en signifikant forskjell i forekomst av neurologiske komplikasjoner ved 6 måneders alder ($P=0.003$) (26).

Lenge fantes det få studier som fulgte barna over lengre tid og som sa noe om langtidsprognosen. Behovet for informasjon om dette er spesielt viktig for behandler og ikke minst foreldre, som naturlig nok har mange spørsmål knyttet til nettopp dette. Opprinnelig var det 142 tilfeller (284 fostre) med TTTS i Eurofoetus studien, 128 av disse fra Frankrike. 6 måneder etter fødsel var 120 barn av de 128 tilfellene (47%) i live. Salmon et al. fulgte disse barna opp til 6 års alderen og undersøkte de med tanke på neurologiske komplikasjoner og neurologiske utviklingsforstyrrelser. Barna gjennomgikk standardiserte fysiske og neurologiske undersøkelser, behandlende lege besvarte spørsmål om barnets fysiske status og neurologiske utvikling, samt at foreldrene svarte på spørsmål som var knyttet opp til barnets 5 hovedområder for utvikling (kommunikasjon, grovmotorikk, finmotorikk, problemløsning og sosiale ferdigheter). Da barna var 6 år gamle ble de undersøkt med henblikk på intelligens/psykologisk utvikling og mentale alder. Ved endt oppfølging hadde 82% av barna behandlet med laserkoagulasjon og 70% av barna behandlet med amnionreduksjon normal neurologisk status. Opp til 48 måneders alder fant de ingen forskjell i utvikling hos de to gruppene, men ved 5 års alder hadde gruppen behandlet med laserkoagulasjon høyere score på testene ($P=0.04$) (tabell 1). Kohorte studien viste at forekomsten av større neurologiske forstyrrelser hos barn behandlet med laserkoagulasjon er 12 %, et tall som stemmer overens med tidligere mindre studier. Som tidligere nevnt var behandling med laserkoagulasjon forbundet med høyere overlevelsesrate frem til 6 måneder, etter dette fant man ingen forskjell i overlevelse. Man fant heller ingen forskjell mellom mottaker og donor tvilling. Det de derimot fant var at i tillegg til at laserkoagulasjon var assosiert med et bedre utfall, var det

også en sammenheng mellom Quintero stadie og nevrologiske forstyrrelser. Mer alvorlig grad av TTTS er ikke bare forbundet med høyere perinatal dødlighet, men også dårligere langtidsprognose (18).

DISKUSJON

Formålet med denne litteraturstudien var å få en oversikt over litteraturen omkring hvilken behandling som er den optimale ved TTTS. Vi har hovedsakelig fokusert på sammenlikning av laserkoagulasjon og amnionreduksjon, ettersom det er disse behandlingsformene som synes å være de beste og også de det fokuseres mest på i litteraturen. Det er mellom disse at den største diskusjonen ligger og de det forskes mest på.

Vi har systematisk gått gjennom artiklene inkludert i litteraturstudien vår og kommet frem til følgende:

For det første at det ikke finnes et enkelt svar på hva som er riktig. TTTS er et uforutsigbart syndrom og ofte er det ingen logikk eller forutsigbarhet i utviklingen av syndromet. Noen beveger seg aldri fra Quintero-stadie I, andre raskt og andre langsomt. Vi vet heller ikke noe om hos hvem dette vil oppstå, med unntak av de anatomiske strukturelle forutsetningene. Valg av behandling avhenger dertil av flere faktorer; når i svangerskapet det oppdages, hvilket stadie TTTS som foreligger, maternelle plager og tilgjengelige behandlingsmuligheter. Videre har det blitt gjort få studier som ser på de langsiktige komplikasjonene ved TTTS og hvilken av behandlingsalternativene som gir det beste utfallet med tanke på dette.

Det faglige grunnlaget for denne litteraturstudien er, som nevnt under metode-avsnittet, artiklene som oppfylte inklusjonskriteriene våre. Under resultatdelen har vi presentert de ulike behandlingsalternativene samt tatt utgangspunkt i de artiklene som hovedsakelig fokuserte på sammenlikning av de ulike modalitetsformene man har ved TTTS. De øvrige artiklene er brukt til presentasjon og en liten innføring i patofysiologi, etiologi og diagnostikk.

Behandling eller ikke?

Et behandlingsalternativ ved TTTS kan være å velge og ikke behandle. Under resultat-delen har vi skrevet om usikkerheten rundt valg av behandling ved stadie 1 TTTS. Ved mer alvorlige stadier er det bred enighet om at aktiv behandling er nødvendig da prognosen uten behandling er svært dårlig. Ved TTTS stadie 1 er det derimot ikke klare insentiver for at

behandling som laserkoagulasjon og amnionreduksjon utgjør noen forskjell i overlevelse. Som nevnt tidligere vil mange tilfeller aldri progrediere til mer alvorlige og behandlingstrengende stadier, uten at man vet hvilke tilfeller dette gjelder. En studie som sammenlignet laserkoagulasjon og amnionreduksjon ved stadie 1 TTTS fant ingen forskjell i overlevelse (20). En annen studie klarte ikke å påvise noen signifikant forskjell i fødselsvekt og totaloverlevelse mellom de to gruppene (21). I langtkomne svangerskap hvor fostrene er levedyktige utenfor mors mage er forløsning et foretrukket alternativ.

Laserkoagulasjon vs amnionreduksjon

Etter flere år med stor kontrovers omkring det optimale behandlingsalternativet ved TTTS, synes det nå en tendens til en begynnende enighet rundt dette. En viktig bidragsyter til dette er at det i løpet av de siste årene har kommet flere randomiserte studier hvor man har sammenliknet de ulike behandlingsalternativene ved TTTS, blant dem Eurofoetus-studien. Særlig har sammenlikning av amnionreduksjon og laserkoagulasjon stått i fokus. De største randomiserte studiene viser alle det samme. Laserkoagulasjon er det foretrukne og anbefalte alternativet for TTTS stadie II-IV mellom uke 16 og uke 26 i svangerskapet. Denne behandlingen viser en klar gevinst både i overlevelse opp til 6 måneder etter fødsel og redusert forekomst av renale, kongenitale og kardiaale senkomplikasjoner opp til 6 år (18, 26). Komplikasjoner som har oppstått kan ikke bare stanses, men også reverseres (7).

Laserkoagulasjon skiller seg fra de andre behandlingsformene ved at den er den eneste behandlingsformen som retter seg mot årsaken til TTTS, den er det eneste behandlingsalternativet som opphører den ubalanserte blodtransfusjonen mellom fostrene. Det er altså en kurativ behandling og ikke kun symptomatisk som de andre. Det er registrert tilfeller hvor amnionreduksjon og septostomi har fungert som kurativ behandling, og ikke kun symptomatisk som de i prinsippet er. Dette da det kun har vært behov for ett inngrep. Dette tilhører imidlertid sjeldenhetene. Et hvert inngrep under svangerskapet innebærer en risiko hver gang for både mor og barn, først og fremst er man redd for å igangsette en fortidlig fødsel. Ved amnionreduksjon må man ofte tappe amnionvæske gjentatte ganger og utsetter fostrene for en fare hver gang. Et mislykket amnionreduksjon inngrep kan også umuliggjøre en senere laserkoagulasjon, noe som ved stadie 1 TTTS taler sterkt for å avvente behandling dersom amnionreduksjon ikke viser en klar fordel.

Imidlertid er laserkoagulasjon en langt mer avansert og teknisk vanskeligere prosedyre enn amnionreduksjon. Av denne grunn krever laserkoagulasjon et større pasienttall enn amnionreduksjon årlig for at man opparbeider seg nok kompetanse til at behandlingen skal kunne gi den behandlingsgevinsten studier viser at laserkoagulasjon har i forhold til amnionreduksjon. Det høye pasienttallet, samt tilgang på nødvendig utstyr, medfører at laserkoagulasjon kun kan utføres på noen få sentre i verden. Ved norske tilfeller er det vanligst at laserkoagulasjon blir utført i Hamburg. Amnionreduksjon, som er enklere å utføre, kan utføres ved flere sentre. I USA er ikke utstyret som brukes ved laserkoagulasjon godkjent for bruk etter uke 26.

Amnionreduksjon vs septostomi

Som beskrevet under resultatdelen utførte Moise et al i 2005 en studie som sammenliknet amnionreduksjon og septostomi for kvinner presenterende med TTTS før uke 24 (22). Man fant da ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom de to behandlingsformene. Tiltross for dette er det flere ulemper ved septostomi som gjør at amnionreduksjon stilles i et bedre lys. Ved septostomi lages det et hull i skillemembranen (membranen som skiller de to fostrene). Denne irreversible iatrogeninduserte manipulasjonen av skillemembranen fører til at man skaper et "monoamniotisk" svangerskap. Amnionvæsknivået i de to fostersekkene som nå regnes som "en" blir da ikke lenger representabelt for de hemodynamiske forholdene til tvillingene. Det er viktig å monitorere amnionvæsknivået til de to fostrene ettersom det gir et innblikk i sykdomsforløpet, særlig da i forhold til en eventuell progresjon og forverring av syndromet. Dermed vil septostomi vanskeliggjøre monitoreringen av sykdomsutviklingen og den hemodynamiske statusen til de to fostrene. Dette unngår man ved amnionreduksjon. Videre kan en septostomi hindre vellykket behandling med laserkoagulasjon eller amnionreduksjon dersom dette skulle bli nødvendig ved et senere tidspunkt, det vil si dersom septostomi-behandlingen ikke gir ønsket effekt (regresjon av TTTS). Som nevnt under resultatdelen har studier vist at det er en større andel av dem som blir behandlet med septostomi som trenger tilleggsbehandling (laser, navlesnorsokklusjon eller amnionreduksjon) enn for dem som behandles med amnionreduksjon. Det vil si at septostomi hyppigere ikke er tilstrekkelig behandling sammenliknet med amnionreduksjon.

Selektiv feticide

Selektiv feticide nevnes sjelden som et behandlingsalternativ selv om det finnes tilfeller der dette er nesten det eneste behandlingsalternativet som har blitt tilbudt foreldrene. I litteraturen derimot er selektiv feticide et alternativt når det er en meget høy sannsynlighet for at det ene fosteret vil dø intrauterint og da medføre en betydelig risiko for det andre fosteret.

KONKLUSJON

Ut fra tilgjengelig informasjon per dags dato (august 2011):

- Stadie I TTTS: Avvente behandling ved mindre det foreligger betydelige maternelle komplikasjoner.
- Stadie II-IV TTTS uke 16-26: Laserbehandling.
- Etter uke 26 anbefales foreløpig amnionreduksjon (25). Laserkoagulasjon og akutt forløsning er også mulige alternativer (15). Det foreligger ingen klare retningslinjer på dette stadiet foreløpig, og det skjer stadig en videreutvikling av utstyr og prosedyre som muligens i fremtiden vil gjøre at man kan anbefale laserkoagulasjon etter uke 26 også.
- Forløsning etter uke 35 på grunn av komplikasjoner som oppstår de siste ukene av svangerskapet (25).

Uansett hvilken behandling som velges så finner man høyere forekomst av nevrologiske forstyrrelser og hjertefeil hos TTTS barna. Det trengs enda flere studier for å si mer om langtidsprognosen.

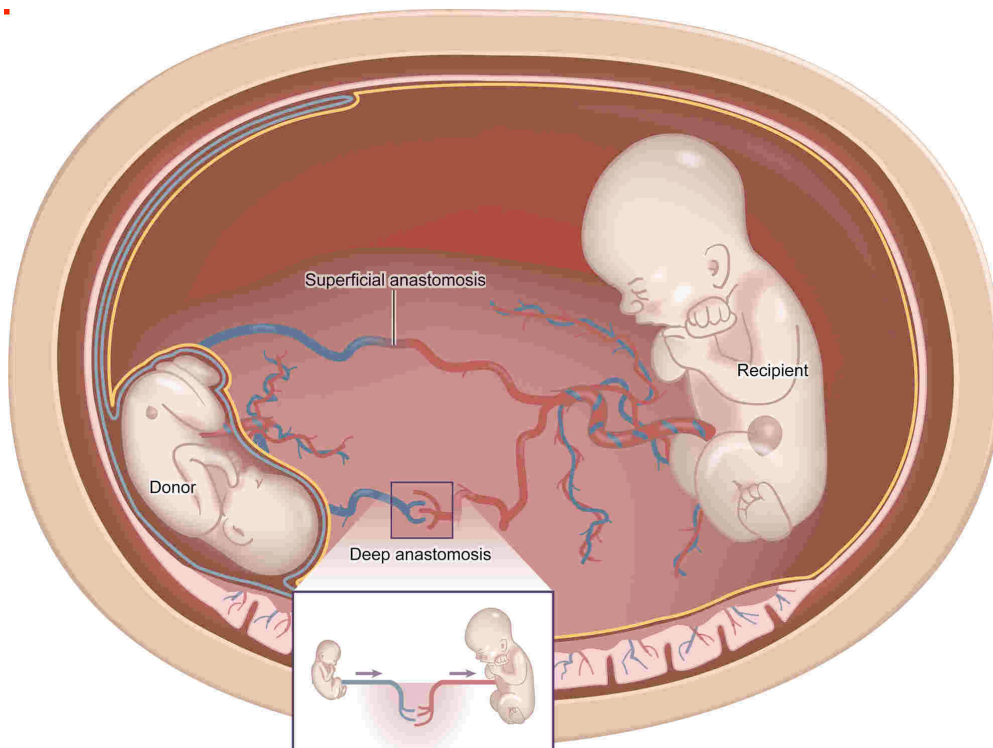
Selv om behandlingsmulighetene er bedre og flere overlever, er TTTS fortsatt en meget alvorlig svangerskapskomplikasjon forbundet med høy dødlighet og senkomplikasjoner. Det finnes flere internettsider hvor man kan lese historier om TTTS svangerskap og barn, noen er solskinnshistorier med vellykket behandling og ingen komplikasjoner, andre er mer dystre med et tragisk utfall for begge fostre. God informasjon til foreldrene er viktig, da TTTS for de fleste er noe ukjent og fremmed. Mange spørsmål reiser seg og blant dem det aller viktigste, hvordan vil det gå med barna?

Kildehenvisning

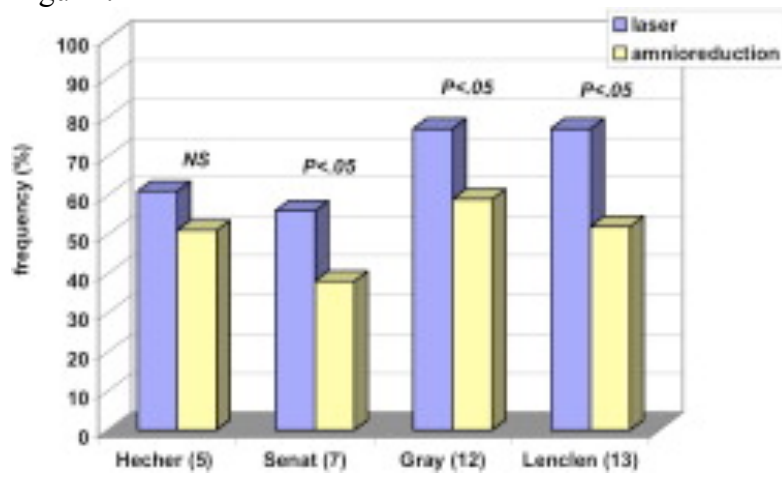
1. Habli M, Lim FY, Crombleholme T. Twin-to-twin transfusion syndrome: a comprehensive update. *Clin Perinatol*. 2009 Jun;36(2):391-416, x.
2. Jain V, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2004 Mar;47(1):181-202.
3. Moise KJ, A. Pathogenesis and diagnosis of twin-twin transfusion syndrome.: UpToDate; 2011 [cited 2011 20th June]; Available from: www.uptodate.com.
4. Obladen M. Unequal but monozygous: a history of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med*. 2010 Mar;38(2):121-8.
5. Crombleholme TM. The treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2003 Aug;12(3):175-81.
6. Bibelen: Det Norske Bibelselskap; 1996.
7. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart*. 2006 Jan;92(1):95-100.
8. Bergsjø PM, JM. Molne, K. Nesheim, B-I. *Obstetikk og Gynekologi*2010.
9. De Paepe ME, Burke S, Luks FI, Pinar H, Singer DB. Demonstration of placental vascular anatomy in monochorionic twin gestations. *Pediatr Dev Pathol*. 2002 Jan-Feb;5(1):37-44.
10. Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G, Allen M, Kalter CS, Giannina G, et al. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv*. 1998 Dec;53(12 Suppl):S97-103.
11. Chang YL. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2006 Dec;45(4):294-301.
12. Quintero RA. Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol*. 2003 Sep;30(3):591-600.
13. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999 Dec;19(8 Pt 1):550-5.
14. Chang EM, Park MH, Kim YJ, Kim JI, Ahn JJ, Chun SH. A case of successful selective abortion using radio-frequency ablation in twin pregnancy suffering from severe twin to twin transfusion syndrome. *J Korean Med Sci*. 2009 Jun;24(3):513-6.
15. Selman TJ, Morris RK, Kilby MD. Management of twin-to-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Jun 15.
16. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):701-11.
17. Cheung YF, Taylor MJ, Fisk NM, Redington AN, Gardiner HM. Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1157-8.
18. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. Nov;203(5):444 e1-7.
19. TTTS foundation site. TTTS foundation site; [cited 2011 May 15th]; Available from: www.tttsfoundationsite.org.
20. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP, Middeldorp JM. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with

- laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Sep;201(3):286 e1-6.
21. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Jul;36(1):48-51.
 22. Moise KJ, Jr., Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 1):701-7.
 23. Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):147-52.
 24. Robyr R, Quarello E, Ville Y. Management of fetofetal transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2005 Sep;25(9):786-95.
 25. Moise KJ, A. Management of twin-twin transfusion syndrome.: UpToDate; 2011 [cited 2011 June 20th]; Available from: www.uptodate.com.
 26. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):136-44.
 27. Chalouhi GE, Bernard JP, Benoist G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Jan;24(1):51-7.
 28. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;20(10):763-8.
 29. Beck M, Graf C, Ellenrieder B, Bokenkamp A, Huber A, Hecher K, et al. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1657-9.

Bilde 2:



Figur 1:



Tabell 1:

TABLE 3. Results of the ASQ evaluation, WISC-IV, and Draw-a-Man test

			FSLC	n (%) missing data	AD	n (%) missing data	P value
ASQ	At 24 mo	Communication	42.4 ± 21.4	7 (10)	36.25 ± 20.0	10 (21)	
		Global motor skills	42.7 ± 17.5		39.9 ± 19.5		
		Fine motor skills	40.2 ± 17.3		43.0 ± 18.1		
		Problem solving skills	38.5 ± 16.1		34.5 ± 15.3		
		Personal social score	40.2 ± 15.6		38.3 ± 15.9		
		Raw total score	203.3 ± 79.6		191.9 ± 76.4		.3
	At 48 mo	Communication	50.6 ± 13.0	8 (11)	46.6 ± 17.6	10 (21)	
		Global motor skills	46.6 ± 15.6		47.4 ± 17.7		
		Fine motor skills	43.8 ± 16.9		43.1 ± 18.6		
		Problem solving skills	46.4 ± 17.9		52.0 ± 11.7		
		Personal social score	48.0 ± 12.7		43.6 ± 18.4		
		Raw total score	241 ± 57.6		227.1 ± 80.8		.8
	At 60 mo	Communication	52.5 ± 12.2	15 (21)	45.3 ± 18.1	13 (27)	
		Global motor skills	53.5 ± 10.7		48.1 ± 18.1		
		Fine motor skills	50.4 ± 15.5		44.8 ± 20.4		
		Problem solving skills	52.6 ± 13.1		45.6 ± 18.2		
		Personal social score	52.1 ± 10.0		44.8 ± 15.8		
		Raw total score	261.3 ± 53.7		228.6 ± 79.1		.04 ^a
WISC-IV scores and total IQ		VC	98.8 ± 21.2	18 (25)	99.4 ± 36.6	19 (40)	
		WM	88.7 ± 20.9		92.3 ± 33.9		
		PR	93.7 ± 22.3		87.9 ± 31.3		
		PS	86 ± 17.3		82.4 ± 28.2		
		Total IQ	90.6 ± 19.9		91 ± 33.1		.27
Draw-a-Man test (points)			11.3 ± 3.2	18 (25)	10.7 ± 4.2	19 (40)	.9

Results are given as mean ± SD. The WISC-IV represents the intellectual functioning in specific cognitive domains by composite notes (VC, PR, WM, PS).

AD, amniodrainage; ASQ, Ages and Stages Questionnaires; FSLC, fetoscopic selective laser coagulation; IQ, intelligence quotient; PR, perceptive reasoning; PS, processing speed; VC, verbal comprehension; WM, work memory.

Salomon. Long-term neurological outcome in TTTS. Am J Obstet Gynecol 2010.

^a Statistically significant difference.