



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Placental characteristics and complications in monochorionic twin pregnancies

Zhao, D.P.

Citation

Zhao, D. P. (2016, November 8). *Placental characteristics and complications in monochorionic twin pregnancies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44230>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44230>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44230> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Zhao, D.P.

Title: Placental characteristics and complications in monochorionic twin pregnancies

Issue Date: 2016-11-08

Nederlandse Samenvatting

Ongeveer een derde van alle tweelingzwangerschappen is een Monochoriale (MC) zwangerschap en deze zwangerschappen gaan gepaard met een verhoogde kans op nadelige perinatale uitkomsten. Er is toenemend bewijs waaruit blijkt dat de perinatale uitkomsten bij MC tweelingen met complicaties sterk zijn geassocieerd met de unieke angioarchitectuur in MC placenta's, met name de vasculaire anastomoses in de placenta. Als gevolg van de uitgebreide toepassing van prenataal echo-onderzoek, kan een toenemend aantal en typen van complicaties specifiek voor MC tweelingen uiteindelijk worden gediagnosticeerd. Afbakening van de placentakenmerken geclassificeerd voor specifieke complicaties kan inzicht geven in de pathofysiologie van verschillende complicaties bij MC tweelingen. Een van de grote successen in de foetale therapie is de introductie van foetoscopische lasercoagulatie van vasculaire anastomoses als behandeling van tweeling-tweeling transfusie syndroom (TTS). Het onderzoek naar postoperatieve complicaties van TTS placenta's is cruciaal voor de verdere verbetering van foetoscopische laserchirurgie en verbetering van de perinatale uitkomst. Sinds 2002, worden alle MC placenta's, die aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) zijn geleverd, onderzocht en met kleurstof geïnjecteerd. Deze grote database van MC placenta's (n = 940 in 2016) maakt het mogelijk om gedetailleerd onderzoek te doen naar de pathogenese en klinische uitkomst van deze zeldzame ziekten.

Monochoriale placenta's: analyse en karakteristieken

In *Hoofdstuk 2* vergeleken we de prevalentie van vasculaire anastomosen en evalueerden we de aandeeldiscordantie in 134 MC placenta's en 124 dichoriale (DC) placenta's. Deze studie toont aan dat vasculaire anastomoses aanwezig zijn in 99% (133/134) van de MC

placenta's en 0% van de DC placenta's ($p < 0.01$). Het verschil in placenta-aandeel bij MC tweelingen is aanzienlijk groter in vergelijking met DC tweelingen, 19.8 (inter quartile range (IQR) 8.1-33.3) en 10.8 (IQR 6.2-19.0) respectievelijk ($p < 0.01$). Complicaties gerelateerd aan vasculaire anastomosen kwamen voor bij 16% (22/134) van de MC tweelingen. Onze resultaten tonen aan dat vasculaire anastomosen bijna altijd aanwezig zijn in MC placenta's, maar afwezig in DC placenta. Bovendien lijken ongelijke placentadelen vaker voor te komen in MC dan in DC placenta's. Aangezien tweelingzwangerschappen die verwezen werden naar ons centrum in verband met complicaties meestal vasculaire anastomosen hadden, kunnen de bevindingen over MC tweelingen in dit onderzoek overschat zijn.

Het doel van de studie beschreven in *Hoofdstuk 3* was om de prevalentie, het aantal, de grootte en de lokalisatie van de anastomosen te schatten met behulp van kleurstofinjectie in MC placenta's met complicaties (selectieve dysmaturiteit (sIUGR), $n = 46$; TTS placenta's, $n=47$; spontane Twin-Anemia-Polycythemia Syndrome (TAPS), $n=16$) in vergelijking met 126 ongecompliceerde MC placenta's. De prevalentie van arterio-arteriële (AA) anastomosen in ongecompliceerde MC, sIUGR, TTS en TAPS placenta's was 96%, 98%, 47% en 19%, respectievelijk. Het mediane aantal anastomosen in ongecompliceerde MC, sIUGR, TTS en TAPS placenta was 8 (IQR: 4-12), 8 (IQR: 5-14), 7 (IQR: 5-11) en 4 (IQR: 3-5) respectievelijk. Wij concludeerden dat de prevalentie, grootte, aantal en lokalisatie van de verschillende vasculaire anastomosen tussen de ongecompliceerd MC, sIUGR, TTS en TAPS placenta verschillen. Echter, moet rekening gehouden worden met het ex vivo karakter van de studie bij de extrapolatie van onze in vitro bevindingen naar de in vivo visualisatie van vasculaire anastomosen tijdens fetoscopy.

In *Hoofdstuk 4* werd op basis van de metingen in 369 MC placenta's een referentiewaarde voor de afstand tussen navelstrenginserties gegenereerd om de afkap waarde te bepalen van nabije navelstreng insertie [proximate cord insertion, (PCI)] te bepalen. Daarnaast werd de prevalentie en angio-architectuur van MC placenta's met PCI verder geëvalueerd. De 5^e percentiel van de vastgestelde referentiewaarde werd aangenomen om PCI te definiëren en werd berekend aan de hand van de volgende formule: $0.027 \times \text{zwangerschapsduur (weken)} + 2.91$ (cm), leidend tot een bereik van 3.3-4 cm tijdens de gestatie. Hiermee voldeden 18 van de 369 (5%) MC placenta's aan de criteria voor de definitie van PCI. De prevalentie van arterio-arteriële (AA) en veno-veneuze (VV) anastomosen in MC placenta's met en zonder PCI was respectievelijk 100% (18/18) versus 80% (281/351) ($p = 0.12$) en 56% (10/18) versus 26% (91/351) ($p = 0.01$). Op basis van onze analyse stellen we het gebruik van een vaste afkapwaarde van 4 cm voor, wat in de praktijk gemakkelijker te gebruiken zou kunnen zijn dan een zwangerschapsduurafhankelijke vergelijking.

Placentakaracteristieken met betrekking tot specifieke complicaties

Het doel van de multicenter studie beschreven in *Hoofdstuk 5* was om de prevalentie van veno-veneuze (VV) anastomosen in een groot cohort van 106 MC tweelingplacenta's met TTS te vergelijken met een controlegroep van 308 MC placenta's zonder TTS. De prevalentie van VV anastomosen was aanzienlijk hoger in de TTS groep dan in de niet-TTS groep, 36% (38/106) en 25% (78/308) respectievelijk ($p = 0.04$; odds ratio (OR) 1.65; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1.03-2.64). In de subgroep van MC placenta's zonder AA anastomosen was de prevalentie van VV anastomosen in de TTS groep en niet-TTS groep 32% (18/57) en 8% (2/25), respectievelijk ($p = 0.03$; OR: 5.31; 95% BI: 1.13-24.98). Onze

resultaten suggereren dat de VV anastomosen een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van TTS, met name in afwezigheid van AA anastomoses.

Eerdere observationele studies toonden een discrepantie tussen geboortegewicht en individueel placentaratio in TAPS. Het doel van het onderzoek in *Hoofdstuk 6* was om te onderzoeken of foetale groei in MC tweelingen met TAPS wordt bepaald door het ratio van het aandeel van de placenta of door de netto inter-tweeling bloedtransfusie. We analyseerden 20 TAPS tweelingen en 250 ongecompliceerd MC tweelingen met als uitkomst een positieve correlatie tussen geboortegewichtratio in de TAPS en hemoglobine (Hb) ratio bij de geboorte ($P < 0,01$), maar niet met het placenta-aandeelratio ($p = 0.54$). Daarentegen was in de groep van ongecompliceerde MC tweelingen het geboortegewichtratio sterk gecorreleerd met het placenta-aandeelratio ($p < 0.01$), maar niet met het Hb-ratio ($p = 0.14$). Onze bevindingen suggereren dat de groei van de foetus in MC tweelingen met TAPS vooral wordt bepaald door de netto inter-tweeling bloedtransfusie in plaats van het placenta-aandeelratio en dat een relatief groter placenta-aandeel ratio de overleving van de anemische tweeling in TAPS mogelijk maken.

In *Hoofdstuk 7* beschrijven we de prevalentie van PCI en geassocieerde klinische gevolgen in TTS behandeld met foetoscopische laserchirurgie (FLC). De prevalentie van PCI in TTS placenta's was 2% (4/252). Restanastomosen werden gedetecteerd in alle placenta's met PCI (100%, 4/4) in vergelijking met 27% (66/248) ($P < 0,01$) in TTS placenta's zonder PCI. Onze bevindingen suggereren dat FLC bij TTS gevallen met PCI uitdagend is door technische moeilijkheden bij het visualiseren van de vasculaire evenaar en resulteert in een verhoogd risico op onvolledige laserbehandeling.

Histologische chorioamnionitis en vroege sepsis in TTS na laserbehandeling

De frequentie van intra-uteriene inflammatie en de bijbehorende gevolgen in TTS behandeld met FLC wordt gepresenteerd in *Hoofdstuk 8*. In deze case-control studie uitgevoerd in ons centrum in 2013-2014, includeerden we alle TTS zwangerschappen behandeld met FLC (n = 62) en vergeleken we deze met een controlegroep van MC tweelingzwangerschappen die niet behandeld waren met FLC (n = 64). De incidentie van histologische chorioamnionitis was 13% (8/62) in de lasergroep versus 5% (3/64) in de controlegroep (odds ratio (OR) 3.0, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.8-11.9, p =0.12). Funisitis was aanwezig in 8% (10/124) in de laser groep versus 0% in de controlegroep (OR 11.1, 95% BI 1.3-96.9, p = 0.03). Histologische chorioamnionitis na FLC was geassocieerd met kortere laser-tot-bevalling interval (p <0,01) en kortere zwangerschapsduur bij de geboorte (p <0,01). Deze bevindingen suggereren dat TTS gevallen behandeld met FLC een verhoogd risico op funisitis hebben.

In *Hoofdstuk 9* vergeleken we het percentage vroege neonatale sepsis in een cohort van alle opeenvolgende TTS gevallen behandeld met laserchirurgie en vergeleken dit met een cohort van ongecompliceerde MC tweeling die geboren zijn in ons centrum. Het percentage van bewezen of vermoedelijke vroege neonatale sepsis in de TTS groep en non-TTS groep was 16% (68/208) en 10% (55/271) respectievelijk (relatieve ratio (RR) 1.74, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.19 -2,55). Multivariate analyse toonde aan dat vroege neonatale sepsis in de TTS groep onafhankelijk geassocieerd was met een kortere zwangerschapsduur bij de geboorte (odds ratio (OR) 0.75, 95% BI 0.63-0.88), eerdere studieperiode (OR 2.25, 95% CI 1.08-4.67) en PPRM (OR 2.47, 95% CI 1.28-4.75). Concluderend is het percentage vroege neonatale sepsis in de TTS groep laag, maar

toegenomen ten opzichte van de non-TTS groep. Vroege neonatale sepsis in TTS is onafhankelijk geassocieerd met vroeggeboorte, eerdere laser periode en PPROM. Onze bevindingen suggereren dat pasgeborenen met TTS na laserbehandeling een verhoogd risico op vroege neonatale sepsis hebben.