



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neonatal hematological and biochemical complications in TTTS and TAPS

Verbeek, L.I.

Citation

Verbeek, L. I. (2017, June 13). *Neonatal hematological and biochemical complications in TTTS and TAPS*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/49516>

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/1887/49516>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/49516> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Verbeek, Lianne

Title: Neonatal hematological and biochemical complications in TTTS and TAPS

Issue Date: 2017-06-13

Chapter 10

Summary/samenvatting

Summary

Twin-twin transfusion syndrome (TTTS) and twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) are severe complications of monochorionic twin pregnancies associated with high perinatal mortality and morbidity if left untreated. The pathophysiology is based on the presence of vascular anastomoses in the monochorionic placenta connecting the blood circulations of both twins. In uncomplicated monochorionic twins inter-twin transfusion through the vascular anastomoses is balanced, but in TTTS and TAPS inter-twin transfusion it is unbalanced. In TTTS chronic unbalanced inter-twin blood transfusion leads to oligohydramnios in the donor twin and polyhydramnios in the recipient twin (so called twin oligo-polyhydramnios sequence; TOPS). In TAPS inter-twin transfusion is also unbalanced but the transfusion occurs more slowly through tiny anastomoses and leads to anemia in the donor twin and polycythemia in the recipient twin, without oliguria and polyuria as in TTTS.

Fetoscopic laser coagulation of the vascular anastomoses is the optimal treatment for TTTS. The optimal management of TAPS is not well known, and includes intrauterine blood transfusion with or without partial exchange transfusion, fetoscopic laser surgery or conservative management in mild cases. Improvement in the antenatal management of TTTS and TAPS in the past decades has led to an increased rate of perinatal survival. Nevertheless, survivors of TTTS and TAPS are often at risk of neonatal morbidity and mortality due to associated complications, in addition to the increased risk of premature delivery. Most studies on neonatal complications in TTTS or TAPS survivors focused on cerebral injury detected on neuroimaging or on long-term neurological complications. In this thesis we focused on biochemical and hematological complications during the neonatal period, and evaluated these disorders in the various subgroups of complicated monochorionic twins and uncomplicated monochorionic twins.

In *Chapter 2*, an overview of the literature on hematological complications in complicated monochorionic twins is presented. This review analyzes the disorders of red blood cell lines in monochorionic twin neonates with various forms of inter-twin blood transfusion such as TTTS, TAPS, acute peripartum TTTS, acute perimortem TTTS and uncomplicated monochorionic twins. The incidence, risk and management of anemia, polycythemia and thrombocytopenia is discussed. In addition, we evaluated the incidence and severity of these complications in monochorionic twins delivered at our center.

In *Chapter 3*, hemoglobin levels in uncomplicated monochorionic twins are evaluated. All consecutive uncomplicated monochorionic twins delivered in our center were included and hemoglobin levels at birth and on day 2 were analyzed in association with birth order, mode of delivery, and time interval between delivery of twin 1 and twin 2. We found that in twins delivered vaginally, mean hemoglobin levels at birth and on day 2 were significantly higher in second-born twins compared to first-born twins. Polycythemia occurred more often in second-born twins compared to first-born twins, but also only when delivered vaginally. No association between inter-twin delivery time intervals and hemoglobin differences were found. The causes of hemoglobin differences are not well known and may be due to the presence of placental vascular anastomoses allowing inter-twin intra-partum transfusion or increased placento-fetal transfusion in twin 2. However, other factors than vascular anastomoses may also lead to hemoglobin levels including differences in timing of umbilical cord clamping.

In *Chapter 4*, to test our hypothesis on hemoglobin differences could be due to differences in timing of umbilical cord clamping, we evaluated hemoglobin levels in dichorionic twins and compared these with uncomplicated monochorionic twins. We hypothesized that gynecologists may tend to clamp the cord of first-born twins relatively early in order to focus on the birth of the second twin. Early cord clamping results in less placenta-fetal transfusion and lower hemoglobin levels. Once the second twin is delivered, the gynecologist may experience less hurry to clamp the cord resulting in more time for placenta-fetal transfusion and a higher hemoglobin level. Unfortunately, timing of umbilical cord clamping is not recorded in our center. However, an alternative and indirect method to test our hypothesis is to evaluate hemoglobin differences in dichorionic twins since dichorionic twins do not have vascular anastomoses.

We found that also in dichorionic twins hemoglobin levels are higher in second-born twins compared to first-born twins when delivered vaginally. In twins delivered through cesarean section, no inter-twin differences in hemoglobin levels were detected. Given the absence of vascular anastomoses in dichorionic twins, other factor such as differences in timing of cord clamping, may lead to hemoglobin differences at birth. Targeted studies to evaluate the optimal timing of cord clamping in twins delivered vaginally are warranted.

In *Chapter 5*, we studied albumin levels at birth in neonates with TTTS. Several studies have reported significant inter-twin hematological differences, showing that the hemoglobin levels in donor twins are often significantly lower than in recipient twins when not treated with fetoscopic laser surgery. We hypothesized that placental anastomoses allow not only inter-twin flow of red blood cells, but also inter-twin flow of nutrients and proteins. Hypoalbuminemia in neonates is an independent risk factor for mortality and morbidity and has been associated with various adverse clinical conditions. We performed a matched case control study including twin pairs with TTTS treated conservatively or with fetoscopic laser surgery and analyzed the albumin levels at birth in donor and recipient twins. Median albumin levels in donor twins in the conservatively treated group were significantly lower than in recipients twins, 25.0 versus 33.0 g/l, respectively ($p = 0.001$). Hypoalbuminemia (albumin level < 20 g/l) occurred in 22% (4/18) donor twins in the conservative group. In TTTS twins treated with laser surgery, no differences between donor and recipient twins were found. Our findings suggest that placental anastomoses may lead to unbalanced inter-twin transfusion of proteins.

In *Chapter 6*, we analyzed albumin levels at birth in twins affected by TAPS and compared our results with a group of uncomplicated monochorionic twins, matched for gestational age. Since TAPS is also based on chronic unbalanced inter-twin transfusion, we hypothesized that donor twins have lower albumin levels at birth compared to recipients twins. In the 25 included TAPS twins pairs we found significant differences in albumin levels at birth. Median levels of albumin in donor twins were significantly lower than in recipient twins, i.e. 28.0 g/l versus 32.0 g/l ($p = 0.008$). The rate of hypoalbuminemia (albumin < 20 g/l) in donor twins with TAPS was 20% (5/25). In the control group, no differences were found between larger twins and smaller twins.

In *Chapter 7* we studied the short-term renal function in neonates with TAPS. Several studies reported on renal function in TTTS twins, but data on renal function in TAPS was not available. All monochorionic twins with TAPS with double survivors admitted between

August 2003 and December 2014 to the neonatal intensive care unit of three European centers were included in this retrospective study. TAPS twins were compared with uncomplicated monochorionic control twins pairs, matched for gestational age. In TAPS, donors had higher mean creatinine levels in the first week after birth compared to recipients, 85 versus 71 $\mu\text{mol/l}$, respectively ($p = 0.001$). Short-term renal dysfunction (defined as creatinine $> 100 \mu\text{mol/l}$ in the first week after birth) was detected in 26.0% (13/50) of the donor twins versus 6.3% (3/48) of the recipient twins ($p = 0.002$). In addition, donors had a lower blood pressure at birth and lower urine production on day 1. In the control group the incidence of renal dysfunction was 7.7% (8/104). We suggest that chronic anemia in donor twins causes hypoxia and results in an increased risk for renal dysfunction.

Chapter 8 describes the short-term renal function in a large cohort of TTTS twins. TTTS twins treated with laser surgery were compared with TTTS twins treated conservatively. We also evaluated the differences in renal function in TTTS twins treated with complete laser surgery versus incomplete laser surgery. Creatinine levels in the first week after birth were significantly higher in the incomplete laser surgery subgroup compared to the group with twins with successful laser surgery (76 $\mu\text{mol/L}$ versus 69 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.018$). Median creatinine and urea levels in the first week after birth were lower in the laser group than in the conservatively treated group, 71 versus 82 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.002$). No differences were found between donors and recipients expect for a higher incidence of oliguria in donors in the conservatively treated group on day 1. During pregnancy, donor twins suffer from hypovolemia resulting in renal hypoperfusion, oliguria and oligohydramnios. Short-term renal dysfunction occurs less frequently in TTTS twins treated with fetoscopic laser coagulation, particularly after complete surgery, suggesting that laser surgery may have a protective effect on renal function.

In conclusion, twins affected by TTTS or TAPS are at increased risk for hematological and biochemical disorders in the neonatal period. Whether these complications also occur in other subgroups of complicated monochorionic twins such as selective intrauterine growth restriction (sIUGR) is not well known and requires further investigations. Lastly, the long-term implications of these neonatal disorders in TTTS and TAPS survivors are not well known. Long-term follow-up studies in these high risk groups should focus not only on neurodevelopmental outcome but also on long-term cardiovascular, renal and metabolic implications.

Samenvatting

Tweeling transfusie syndroom (TTS) en tweeling anemie polycythemie sequentie (TAPS) zijn ernstige complicaties die kunnen ontstaan tijdens de zwangerschap bij monochoriale tweelingen. Indien dit niet behandeld wordt is er een hoog risico op perinatale mortaliteit en morbiditeit. De pathofysiologie van TTS en TAPS is gebaseerd op vasculaire anastomosen in de placenta die de foetussen met elkaar delen. Hierdoor zijn de bloedcirculaties van beide foetussen met elkaar verbonden. Bij ongecompliceerde monochoriale tweelingen is de bloeduitwisseling door deze anastomosen in de placenta in balans. Bij TTS en TAPS is deze bloeduitwisseling uit balans waardoor de ene foetus relatief meer bloed doneert (de donor) aan de andere foetus (de recipiënt). Bij TTS leidt chronische transfusie tot een oligohydramnion bij de donor en een polyhydramnion bij de recipiënt, dit wordt tweeling oligo-polyhydramnion sequentie (TOPS) genoemd en is het diagnostische criterium voor TTS. Bij TAPS is er ook sprake van chronische transfusie, maar zijn de anastomosen minuscule van formaat waardoor dit leidt tot anemie bij de donor en polycythemie bij de recipiënt, zonder dat er verschillen ontstaan in vruchtwater.

De beste behandeling voor TTS is intra-uteriene foetoscopische laserbehandeling, waarbij de anastomosen worden gecoaguleerd en er geen bloeduitwisseling tussen foetussen meer kan plaats vinden. De optimale behandeling voor TAPS is niet bekend. Huidige behandelingsmogelijkheden bestaan uit intra-uteriene bloedtransfusie aan de donor, eventueel in combinatie met partiële wisseltransfusie bij de recipiënt, foetoscopische laserbehandeling of een afwachtend beleid. De optimale therapie voor TAPS zal middels een internationale gerandomiseerde studie onderzocht moeten worden.

De verbeterde antenatale behandeling van TTTS en TAPS heeft geleid tot een afname van de perinatale sterfte. Echter hebben de neonaten een verhoogd risico op complicaties, naast het feit dat ze een verhoogd risico hebben op prematuriteit. De meeste studies naar de neonatale complicaties bij tweelingen met TTTS of TAPS zijn gericht op de neurologische en cardiale uitkomsten.

In dit proefschrift hebben we gekeken naar de biochemische en hematologische waarden postpartum bij de verschillende subgroepen van gecompliceerde monochoriale tweelingen en ongecompliceerde monochoriale tweelingen.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de literatuur over hematologische problemen bij gecompliceerde monochoriale tweelingen. De incidentie, risico op en behandeling van anemie, polycythemie en trombocytopenie bij tweelingen met TTS, TAPS, acute peripartum TTS, acute perimortem TTS en ongecompliceerde monochoriale tweelingen wordt beschreven. Daarnaast hebben we de incidentie van deze complicaties geëvalueerd bij onze eigen populatie van monochoriale tweelingen. Zo kwam anemie waarvoor een erythrocytentransfusie nodig was voor bij 33% van de TTS donoren welke conservatief behandeld waren, vergeleken met 5% van de TTS donoren behandeld met complete lasertherapie. Indien de laserbehandeling incompleet was en er dus restanastomosen aanwezig waren, kreeg 55% van de donoren een erythrocytentransfusie. Bij de spontane TAPS donoren was in 83% een erythrocytentransfusie nodig in verband met anemie.

In *hoofdstuk 3* hebben we de hemoglobinewaarden postpartum bij ongecompliceerde monochoriale tweelingen bestudeerd. Hemoglobine (Hb) direct postpartum en op dag 2 zijn geanalyseerd in relatie tot geboortevolgorde, manier van geboorte en tijdsinterval tussen geboorte van kind 1 en kind 2. Neonaten die als tweede zijn geboren bij een vaginale partus hadden een significant hoger Hb postpartum en op dag 2 vergeleken met neonaten die als eerste werden geboren. Polycythemie kwam significant vaker voor bij neonaten die als tweede werden geboren vergeleken met neonaten die als eerste werden geboren (12% tegenover 1%, $p < 0.01$), maar ook alleen indien er sprake was van een vaginale partus. Er werd geen associatie gevonden tussen het tijdsinterval tussen geboorte van kind 1 en kind 2, en Hb verschillen. De oorzaak van het hogere Hb bij kind 2 indien vaginaal geboren is niet bekend. Mogelijk spelen de anastomosen een rol en doneert kind 1 meer bloed aan kind 2 tijdens de partus (intra-partum transfusie). Andere factoren, zoals een verschil in het afklemmen van de navelstreng, zouden ook een rol kunnen spelen.

Hoofdstuk 4 is een vervolg op hoofdstuk 3, gezien we hebben gekeken naar Hb waarden postpartum bij dichoriale tweelingen en deze hebben we vergeleken met de Hb waarden van ongecompliceerde monochoriale tweelingen. Een belangrijk verschil tussen dichoriale tweelingen en monochoriale tweelingen is de placenta. Dichoriale tweelingen hebben elk hun eigen placenta zonder anastomosen waardoor de bloedcirculaties van de foetus niet met elkaar verbonden zijn, in tegenstelling tot monochoriale tweelingen die een placenta delen met daarin altijd anastomosen. Het analyseren van Hb waarden bij dichoriale tweelingen gaf hierdoor meer inzicht in de mogelijke pathofysiologie van Hb verschillen na een vaginale partus. Bij dichoriale tweelingen werd namelijk ook een significant hoger Hb gevonden bij neonaten die als tweede werden geboren vergeleken met neonaten die als eerste werden geboren (ook alleen bij een vaginale partus). Gezien dichoriale tweelingen geen anastomosen in de placenta hebben, zal bloedtransfusie van het ene kind naar het andere kind tijdens de partus niet de (enige) oorzaak zijn van de Hb verschillen. Onze hypothese was dat er mogelijk een verschil is in het tijdstip van het afklemmen van de navelstreng. Het zou kunnen dat de gynaecoloog de navelstreng van het eerste kind na geboorte relatief snel afklemmt zodat het team zich vervolgens snel kan focussen op de geboorte van het tweede kind. Hierdoor is er relatief weinig tijd voor bloedtransfusie van de placenta naar het kind na geboorte (placenta-foetale transfusie). Indien het tweede kind is geboren, is er mogelijk minder haast voor het afklemmen van de navelstreng, resulterend in een hoger Hb door meer tijd voor bloedtransfusie vanuit de placenta naar het kind. Helaas wordt het tijdstip van het afklemmen van de navelstreng niet geregistreerd in ons centrum. Verdere studies naar het afklemmen van de navelstreng bij tweelingen zouden meer inzicht kunnen geven.

In *hoofdstuk 5* beschrijven we onze studie over albumine waarden postpartum bij neonaten met TTS. Verschillende studies hebben aangetoond dat donoren een significant lager Hb hebben vergeleken met recipiënten indien er geen behandeling middels laser heeft plaatsgevonden. Onze hypothese was dat door de anastomosen niet alleen Hb wordt uitgewisseld, maar ook eiwitten en voedingsstoffen. Een belangrijk eiwit is albumine. Hypoalbuminemie bij neonaten is een onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit en morbiditeit. In onze retrospectieve studie hebben we gekeken naar albumine waarden postpartum bij tweelingen met TTS die conservatief zijn behandeld (amniodrainage of een afwachtend beleid, waardoor er dus nog anastomosen aanwezig waren) en deze groep

werd vergeleken met een controle groep van TTS tweelingen behandeld met laser (waarvoor er in principe geen anastomosen meer aanwezig zijn). Donoren en реципиënten binnen deze twee groepen werden met elkaar vergeleken. Albumine waarden waren significant lager bij donoren vergeleken met реципиënten in de conservatief behandelde groep; 25.0 g/l tegenover 33.0 g/l ($p=0.001$). Hypoalbuminemie (albumine < 20 g/l) kwam voor bij 22% (4/18) van de donoren in de conservatief behandelde groep. In de TTS groep behandeld met laser werden geen verschillen tussen donoren en реципиënten gevonden. Onze bevindingen suggereren dat door de anastomosen ook uitwisseling van eiwitten plaatsvindt.

In *hoofdstuk 6* hebben we gekeken naar albumine waarden postpartum bij tweelingen met TAPS. Deze tweelingen hebben we vergeleken met een controle groep van ongecompliceerde monochoriale tweelingen van gelijke amenorroeduur. Gezien onze bevindingen bij TTS in hoofdstuk 5, en TAPS ook wordt veroorzaakt door chronische bloedtransfusie van de donor naar de реципиënt, was onze hypothese dat donoren een lager albumine zouden hebben. Onze retrospectieve studie toonde inderdaad een lager albumine bij donoren in de TAPS groep vergeleken met реципиënten; 28.0 g/l tegenover 32.0 g/l ($p=0.008$). Hypoalbuminemie kwam voor bij 20% (5/25) van de donoren. In de controle groep van ongecompliceerde monochoriale tweelingen werden geen verschillen in albumine gevonden tussen de grotere en de kleinere neonat.

In *hoofdstuk 7* hebben we de nierfunctie in de eerste week postpartum bestudeerd bij neonaten met TAPS. Er zijn verschillende studies verricht naar de nierfunctie bij neonaten met TTS, maar bij tweelingen met TAPS is de nierfunctie nog niet eerder onderzocht. TAPS tweelingen uit drie Europese centra zijn geïnccludeerd in deze retrospectieve studie. TAPS tweelingen werden vergeleken met ongecompliceerde tweelingen van gelijke amenorroeduur (de controle groep). In de TAPS groep bleken donoren een hoger creatinine te hebben vergeleken met реципиënten; 85 $\mu\text{mol/l}$ tegenover 71 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.001$). Nierfunctiestoornis in de eerste week postpartum (gedefinieerd als creatinine > 100 $\mu\text{mol/l}$) kwam voor bij 26.0% van de (13/50) donoren en bij 6.3% (3/48) van de реципиënten ($p=0.002$). Daarnaast hadden donoren een lagere bloeddruk bij geboorte en een lagere urineproductie op dag 1. In de controle groep was de incidentie van nierfunctiestoornis in de eerste week 7.7% (8/104). Onze hypothese is dat chronische anemie bij donoren hypoxie veroorzaakt wat resulteert in een verhoogde kans op nierfunctiestoornis de eerste week postpartum.

Hoofdstuk 8 is onze studie naar de nierfunctie in de eerste week postpartum in een groot cohort van TTS tweelingen. We hebben tweelingen die behandeld zijn met lasertherapie vergeleken met tweelingen die conservatief zijn behandeld (amniodrainage dan wel afwachting beleid). Creatinine en ureum waarden waren significant lager in de lasergroep vergeleken met de conservatief behandelde groep; 71 $\mu\text{mol/l}$ tegenover 82 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.002$). Binnen de lasergroep hebben we incomplete laserbehandeling (waarbij restanastomosen aanwezig zijn) vergeleken met complete laserbehandeling. Tweelingen behandeld met complete lasertherapie hadden een significant lager creatinine vergeleken met tweelingen die incomplete laserbehandeling hebben gehad (76 $\mu\text{mol/l}$ tegenover 69 $\mu\text{mol/l}$, $p=0.018$). In de groepen werden geen verschillen in creatinine waarden gevonden tussen donoren en реципиënten. Mogelijk is dit geassocieerd met de kleine aan-

tallen in de subgroepen. Wel hadden donoren uit de conservatief behandelde groep vaker oligurie op dag 1.

Tijdens de zwangerschap is er sprake van hypovolemie bij de donor wat resulteert in verminderde nierperfusie, oligurie en oligohydramnion. Nierfunctiestoornis in de eerste week postpartum (gedefinieerd als creatinine $> 100 \mu\text{mol/l}$) kwam significant minder vaak voor bij gelaserde tweelingen, met name na complete laserbehandeling, wat suggereert dat laserbehandeling een beschermend effect heeft op de nierfunctie in de eerste week postpartum.

Concluderend hebben tweelingen met TTS of TAPS een verhoogd risico op hematologische en biochemische problemen in de neonatale periode. Of deze problemen zich ook voordoen bij andere subgroepen van gecompliceerde monochoriale tweelingen, zoals tweelingen met selectieve intra-uteriene groeiretardatie, is niet bekend en zal verder onderzocht moeten worden. Ten slotte zijn de lange termijn effecten van de hematologische en biochemische problemen in de neonatale periode niet bekend. Follow-up studies bij deze tweelingen zouden zich daarom niet alleen op de neurologische uitkomsten moeten focussen, maar ook op cardiovasculaire en renale uitkomsten op de langere termijn.

