



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Next steps towards improved care for twin anemia polycythemia sequence

Tollenaar, L.S.A.

Citation

Tollenaar, L. S. A. (2020, September 10). *Next steps towards improved care for twin anemia polycythemia sequence*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136536>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136536>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136536> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Tollenaar, L.S.A.

Title: Next steps towards improved care for twin anemia polycythemia sequence

Issue date: 2020-09-10

Nederlandse samenvatting

In Nederland is ongeveer 2% van alle zwangerschappen per jaar een tweelingzwangerschap. Twee derde van deze tweelingen is een twee-eiige tweeling, en een derde is een eeneiige tweeling. Twee-eiige tweelingen hebben altijd elk hun eigen placenta (chorion) en vruchtzak (amnion) en worden dichoriaal diamniotisch genoemd. Bij eeneiige tweelingen hangt het aantal placenta's en vruchtzakken sterk af van het moment van het splitsen van de bevruchte eicel (zie ook Figure 1, General Introduction). Wanneer deze splitsing in de eerste drie dagen na bevruchting plaatsvindt zullen beide foetussen, net als bij twee-eiige tweelingen, ook hun eigen placenta en vruchtzak hebben (dichoriaal diamniotisch). Wanneer de deling plaatsvindt na 3 dagen, zal de tweeling één placenta delen, maar wel nog elk hun eigen vruchtzak hebben. Dit wordt een monochoriaal diamniotische zwangerschap genoemd. Als de bevruchte eicel na 8 dagen splitst, is er sprake van een monochoriale monoamniotische tweeling en delen de foetussen zowel de placenta als de vruchtzak. Alle monochoriale tweelingen hebben, ongeachte het aantal vruchtzakken, placentaire anastomosen (vaatverbindingen) tussen de twee foetale circulaties. Door deze anastomosen stroomt er bloed van de ene naar de andere foetus, en vice versa. De anastomosen kunnen unidirectioneel (arterio-veneus of veno-arterieel) of bidirectioneel zijn (arterio-arterieel of veno-veneus). Bij de meerderheid van de monochoriale tweelingen is de transfusie tussen de foetussen in balans. Echter, bij 15% gaat er te veel bloed van de ene foetus naar de andere foetus en ontstaat er een onevenwichtige verdeling in bloed. Afhankelijk van de grootte van de anastomosen kan deze onevenwichtige bloedstroom zich uiten in twee verschillende soorten aandoeningen: tweelingtransfusiesyndroom (TTS) of tweeling anemie polycytemie sequentie (TAPS) (Figure 2, General Introduction).

Tweelingtransfusiesyndroom

Bij TTS stroomt er door grote anastomosen te veel bloed van de ene foetus (donor) naar de andere foetus (recipient). Bij de donor ontstaat een tekort aan bloed waardoor deze foetus eerst minder en later helemaal niet meer gaat plassen. Dit leidt tot een oligohydramnion: er is weinig of helemaal geen vruchtwater meer in de vruchtzak van de donor, waardoor deze foetus krap in zijn vruchtzak komt te liggen. De recipient krijgt juist te veel bloed, waardoor deze veel gaat plassen en er een teveel aan vruchtwater ontstaat.

Hierdoor groeit de buik van de zwangere heel hard, en kunnen de vliezen breken of kunnen er weeën ontstaan. De beste behandeling voor TTS is een laserbehandeling, een kijkoperatie waarbij de anastomosen met een laserstraal dicht gebrand worden.

Tweeling anemie polycytemie sequentie

TAPS is een relatief nieuw ziektebeeld en werd in 2006 pas voor het eerst beschreven. Bij TAPS stroomt er door minuscule anastomosen (diameter < 1 mm) langzaam te veel bloed van de ene foetus (donor) naar de andere foetus (recipiënt). Hierdoor wordt de donor chronisch anemisch (dun bloed) en de recipiënt chronisch polycytemisch (dik bloed). Bij TAPS is er geen sprake van vruchtwatersverschillen zoals deze bij TTS gezien worden. Bij de geboorte is de TAPS-donor bleek en de TAPS-recipiënt juist heel rood. TAPS kan tijdens de zwangerschap worden vastgesteld door met echo Doppler de bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media (MCA-PSV) te meten. Het dunne bloed van de anemische donor stroomt snel en het dikke bloed van de recipiënt stroomt juist heel langzaam. Wanneer de bloedstroomsnelheid van de donor groter is dan 1,5 'multiples of the median' en bloedstroomsnelheid bij de recipiënt < 1,0 MoM is er sprake van TAPS. Zowel anemie als polycytemie is niet goed voor de ontwikkeling van de foetus en kan leiden tot handicaps of sterfte. Het is nog niet bekend wat de beste behandeling voor TAPS is.

In de studies verzameld in dit proefschrift worden verschillende aspecten van TAPS onderzocht. Een overzicht van de literatuur staat beschreven in hoofdstuk 1. In hoofdstuk 2 onderzoeken we een bijzondere groep tweelingen die gediagnosticeerd zijn met een mengbeeld van TTS en TAPS en gaan we in op de eigenschappen van de placenta en de korte- en langetermijntkomsten van deze kinderen. In hoofdstuk 3 testen we de diagnostische accuraatheid van een nieuw criterium voor de diagnose van TAPS tijdens de zwangerschap, namelijk delta (verschil) MCA-PSV > 0.5 MoM. In hoofdstuk 4 gaan we in op additionele echobevindingen bij tweelingen met TAPS, zoals een verschil in echogeniciteit van de placenta, cardiomegalie bij de donor, en een starry-sky lever bij de recipiënt. In hoofdstuk 5 en 6 worden twee studies gepresenteerd waarin met betrekking tot de antenatale behandeling voor TAPS: de TAPS Registry en de TAPS Trial. In hoofdstuk 7 berekenden we het kleurverschil op de maternale zijde van de TAPS-placenta. In hoofdstuk 8 onderzochten we of een kleurverschil op de maternale zijde van de placenta ook bij tweelingen met acute peripartum

TTS te vinden is. Deze aandoening presenteert zich ook met een bleke en rode baby, maar vereist een ander neonataal beleid. Hoofdstuk 9 en 10 beschrijven studies naar de diagnose en uitkomsten bij tweelingen met spontane TAPS en post-laser TAPS. Hoofdstuk 11 richt zich op de langetermijnuitkomsten bij tweelingen met spontane TAPS.

Review

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de literatuur en somt bevindingen en inzichten op van ruwweg 100 studies, die tien jaar na onze eerste publicatie over TAPS gepubliceerd zijn. Daarnaast bevat deze review een flowchart voor behandeling van TAPS, afhankelijk van de zwangerschapsduur waarbij de ziekte vastgesteld wordt en de ernst van de ziekte.

Pathogenese

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de prevalentie van anemie-polycytemie (AP; gedefinieerd als MCA-PSV > 0.5 MoM) bij TTS-tweelingen voordat zij een laserbehandeling kregen voor TTS. Onze resultaten laten zien dat er bij 15% van de tweelingen met TTS gelijktijdig sprake is van AP. Tweelingen met TTS+AP werden bij een latere zwangerschapsduur behandeld met laser, wat erop wijst dat het ziektebeeld bij deze groep waarschijnlijk later in de zwangerschap ontwikkelt. Daarnaast hadden tweelingen met TTS+AP minder placentaire anastomosen dan tweelingen die geïsoleerde TTS hadden. Ondanks gelijke zwangerschapsduur bij geboorte hadden tweelingen met TTS+AP een significant betere uitkomst dan tweelingen met geïsoleerde TTS. Het percentage ernstige neonatale morbiditeit (samengestelde uitkomstmaat van respiratoir distress syndroom (RDS), necrotiserende enterocolitis (NEC), patente ductus arteriosus (PDA) en ernstige hersenschade) was significant lager bij tweelingen met TTS+AP. Ook op de lange termijn functioneerde tweelingen met TTS+AP beter dan tweelingen met geïsoleerde TTS: ziektevrije overleving (overleving zonder handicaps) was significant hoger in de groep met TTS+AP.

Antenatale diagnose

In **hoofdstuk 3** bepaalden we hoe goed een MCA-PSV-verschil > 0.5 MoM (delta MCA-PSV > 0.5 MoM) TAPS kon voorspellen ten opzichte van de MCA-PSV-afkapwaarden van >1.5 MoM voor de donor en <1.0 MoM voor de recipiënt. Onze resultaten lieten zien dat een MCA-PSV-verschil > 0.5 MoM gekenmerkt

werd door hogere percentages sensitiviteit en specificiteit dan MCA-PSV-afkapwaarden van 1.5 MoM en 1.0 MoM. Bovendien toonden we aan dat er een significante positieve correlatie was tussen een MCA-PSV-verschil en het hemoglobineverschil tussen de kinderen na geboorte: hoe groter het MCA-PSV-verschil, hoe groter het verschil in hemoglobine. In **hoofdstuk 4** onderzochten we de prevalentie van drie verschillende additionele echobevindingen bij TAPS: (1) een verschil in echogeniciteit van de placenta (hyperdens placentadeel voor de donor en een hypodens placentadeel voor de recipient) (2) cardiomegalie bij de donor (3) starry-sky liver bij de recipiënt. Bij tweelingen met TAPS werd bij 44% een verschil in echogeniciteit van de placenta gezien. Van de donoren had 70% cardiomegalie en bij de recipiënten liet 66% het beeld van een starry-sky liver zien. In totaal had 86% van de TAPS-tweelingen tenminste één van deze drie echokenmerken en 14% dus helemaal geen extra echokenmerken. De prevalentie van alle drie de echomarkers steeg naarmate de ernst van TAPS toenam.

Antenatale behandeling

In **hoofdstuk 5** onderzochten we hoe TAPS behandeld wordt in 17 verschillende foetale therapiecentra en wat de perinatale uitkomst is na expectatief beleid, vroegtijdig bevallen, intra-uteriene transfusie (IUT) bij de donor met of zonder een partiële wisseltransfusie (PWT) bij de recipiënt, foetoscopische laserbehandeling en selectieve reductie. We ontdekten dat er een zeer grote variëteit is in behandeling voor TAPS, niet allen binnen een centrum maar ook tussen centra onderling. De perinatale mortaliteit was vergelijkbaar voor de vijf verschillende behandelgroepen. Het percentage ernstige neonatale morbiditeit was significant hoger in de groep TAPS-tweelingen die behandeld was met IUT (\pm PWT) of een vroegtijdige bevalling kreeg, dan bij TAPS-tweelingen die behandeld werden met laser, selectieve reductie of expectatief beleid. De zwangerschapsduur werd significant meer verlengd wanneer er gekozen was voor expectatief beleid, laserbehandeling of selectieve reductie. Verschillen tussen de groepen moeten met grote terughoudendheid worden geïnterpreteerd, omdat behandelgroepen geen vergelijkbare uitgangssituatie hadden en aanzienlijk verschilden met betrekking tot de ernst van TAPS, de zwangerschapsduur waarbij TAPS gediagnosticeerd was en het type TAPS (spontaan of post-laser).

In **hoofdstuk 6** presenteren we het protocol van de TAPS Trial, een internationale multicenter open-label gerandomiseerd gecontroleerde studie, waarbij patiënten die in verwachting zijn van een monochoriale tweeling gediagnosticeerd met TAPS \geq stadium 2 bij een zwangerschapsduur tussen 20⁺⁰ weken en 27⁻⁶ weken geloot worden tussen laserbehandeling en standaardbehandeling. Bij de standaardbehandeling vindt geen laserbehandeling plaats, maar kan gekozen worden tussen afwachtend beleid, IUT (\pm PWT) en/of vroegtijdige bevalling. De primaire uitkomstmaat is zwangerschapsduur bij geboorte. Secundaire uitkomstmaten zijn perinatale mortaliteit, ernstige neonatale morbiditeit, procedure-gerelateerde complicaties, hematologische complicaties en neurologische ontwikkeling op lange termijn.

Postnatale diagnose

De postnatale diagnose van TAPS is gebaseerd op drie criteria. De eerste is een hemoglobineverschil > 8.0 g/dL (of > 5 mmol/L). Echter presenteert acute peripartum TTTS zich ook met een groot verschil in hemoglobine en een bleke en een rode baby. Bij acute peripartum TTS gaat er in heel korte tijd, waarschijnlijk tijdens de bevalling, acuut te veel bloed van de donor naar de recipiënt, waardoor de donor acuut anemisch en hypovolemisch wordt en de ontvanger acuut polycytemisch en hypervolemisch. Gezien het neonatale beleid voor TAPS en acute peripartum TTS anders is, is het cruciaal om bij geboorte tussen de twee aandoeningen een onderscheid te maken. Daarvoor zijn twee criteria opgesteld. De diagnose TAPS kan gesteld worden wanneer er sprake is van tenminste een van de volgende aspecten: een reticulocytenratio > 1.7 en de aanwezigheid van louter minuscule (diameter < 1 mm) anastomosen op de placenta. Bij de TAPS-donor is het reticulocytenpromillage hoog, als uiting van de reactie van de foetus op chronische anemie. Bij de TAPS-recipiënt is het aantal reticulocyten juist laag. Wanneer het reticulocytenpromillage van de donor gedeeld wordt door dat van de recipiënt, zal hier een hoge reticulocytenratio uitkomen. Bij acute peripartum TTS is de reticulocytenratio laag (< 1.7), als uiting van het onvermogen van de TTS-donor om zich in zo'n korte tijd aan te passen aan de anemie. Daar waar TAPS gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van louter minuscule vaatverbindingen, is er bij acute peripartum TTTS juist sprake van grote vaatverbindingen (waarvan tenminste één bidirectionele vaatverbinding). Helaas worden reticulocyten vaak niet bepaald en is het opspuiten van de placenta een uitdagend en tijdrovend

onderzoek, dat vaak alleen in gespecialiseerde centra uitgevoerd wordt. Daarom zijn we op zoek gegaan naar een simpelere diagnostische tool, die gemakkelijk te gebruiken is in ieder ziekenhuis. In een aantal case reports is beschreven dat TAPS-placenta's, in lijn met het verschil in huidskleur van de kinderen bij geboorte, een groot kleurverschil op de maternale zijde van de placenta tonen (bleke placentahelft voor bleke donor, donkerrode placentahelft voor polycytemische recipiënt). In hoofdstuk 7 en 8 hebben we de aanwezigheid van het kleurverschil zowel bij TAPS-tweelingen als bij acute TTS-tweelingen onderzocht.

In **hoofdstuk 7** berekenen we bij een groep TAPS-placenta's en placenta's van ongecompliceerde monochoriale tweelingen het kleurintensiteitsverschil tussen de twee placentahelften. We toonden aan dat TAPS-placenta's vrijwel altijd een kleurverschil laten zien op de maternale zijde en een significant hogere kleurintensiteitsratio hebben dan placenta's van ongecompliceerde monochoriale tweelingen, die een egale kleur hebben. Ook lieten we zien dat er een positieve correlatie bestaat tussen het verschil in kleurintensiteit en het verschil in hemoglobine tussen de kinderen: hoe groter het kleurverschil op de placenta, hoe groter het hemoglobineverschil. In **hoofdstuk 8** onderzoeken we het kleurverschil op de maternale zijde van placenta's van tweelingen met acute peripartum TTTS en vergelijken we dit met het kleurverschil op TAPS-placenta's en een controlegroep van placenta's van ongecompliceerde monochoriale tweelingen. Het onderzoek laat zien dat, hoewel TAPS en acute TTS zich beide presenteren met een bleke en een rode baby bij geboorte, alleen TAPS-placenta's een kleurverschil op de maternale zijde laten zien. Placenta's van tweelingen met acute peripartum TTS zijn egaal van kleur. Wanneer er een bleek-rode tweelingen geboren en wordt en er getwijfeld wordt tussen TAPS of acute peripartum TTS, kan een vlugge blik op de maternale zijde van de placenta dus snel een richting geven aan de diagnose.

Uitkomsten op korte termijn

In deel 6 van het proefschrift worden twee andere studies gepresenteerd die net als hoofdstuk 5 gebaseerd zijn op de data verzameld in de TAPS Registry. In **hoofdstuk 9** onderzoeken we in een grote groep spontane TAPS-tweelingen (N = 249) wanneer de ziekte zich openbaart, wat het beleid was bij deze tweelingen, en wat de neonatale uitkomsten zijn. De resultaten laten zien dat spontane TAPS zich gedurende een heel lange periode in de zwangerschap

kan ontwikkelen, vanaf 15 weken tot en met 35 weken zwangerschapsduur. Er is veel variatie in het beleid voor spontane TAPS, echter wordt de meerderheid behandeld met lasertherapie. Perinatale mortaliteit treedt op in 15% van de tweelingen, waarbij TAPS-donoren een vier keer zo hoog risico op overlijden hebben als TAPS-recipienten. Behalve donor-status zijn andere onafhankelijke risicofactoren voor perinatale mortaliteit de ernst van TAPS tijdens de zwangerschap en een lage zwangerschapsduur bij geboorte. Er is sprake van ernstige neonatale morbiditeit bij 33% van de tweelingen met spontane TAPS, waarbij er geen verschil is tussen donoren en recipienten. Het voorkomen van ernstige neonatale morbiditeit was onafhankelijk geassocieerd met een ernstige vorm van TAPS (stadium 4) en een lage zwangerschapsduur bij geboorte. In **hoofdstuk 10** onderzoeken we een grote groep (N= 164) tweelingen die post-laser TAPS hebben ontwikkeld, en beschrijven we wanneer de ziekte ontstaat, hoe post-laser TAPS behandeld wordt en wat de uitkomsten zijn in deze groep. Post-laser TAPS werd in het merendeel van de groep gedetecteerd binnen 4 weken na de laserbehandeling voor TTS, echter kan de ziekte zich nog tot 17 weken na de initiële laserbehandeling openbaren. Behandeling voor post-laser TAPS is divers, maar bestaat voornamelijk uit afwachtend beleid. Perinatale mortaliteit treedt op bij 25% van tweelingen met post-laser TAPS, en was net als bij spontane TAPS sterk afhankelijk van donor-status, de ernst van TAPS tijdens de zwangerschap en een lage zwangerschapsduur bij geboorte. Bij 40% van de post-laser TAPS-tweelingen worden ernstige neonatale morbiditeiten gezien, waarbij geen verschil wordt gevonden tussen donor en recipient. Een lage zwangerschapsduur bij geboorte was een sterke risicofactor voor het optreden van ernstige neonatale morbiditeiten.

Uitkomsten op lange termijn

De eerste studie naar de langetermijnontwikkeling van tweelingen met spontane TAPS wordt beschreven in **hoofdstuk 11**. Voor deze langetermijnstudie hebben we ouders van kinderen die tussen 2005 en 2017 in het LUMC gediagnosticeerd waren met spontane TAPS, benaderd voor deelname aan follow-up onderzoek. Van de 81 kinderen die geschikt waren, deden 74 (91%) kinderen mee aan het onderzoek. Bij de deelnemende kinderen werd er een ontwikkelingstest afgenomen. Een ernstig ontwikkelingsprobleem werd vastgesteld bij 9% van de kinderen, en vaker bij TAPS-donoren (18%) dan bij TAPS-ontvangers (3%). In vergelijking met TAPS-recipienten hebben TAPS-donoren een lager IQ en een

grotere kans op een milde vertraging in de verstandelijke ontwikkeling. Ook was er bij 15% van de TAPS-donoren sprake van doofheid. Bij de TAPS-recipienten was geen enkel kind doof. In totaal had 10% van de kinderen gedragsproblemen, waarbij er geen verschillen werden gevonden tussen donoren en recipienten. Dit percentage is vergelijkbaar met percentage gedragsproblemen bij kinderen in de gehele Nederlandse populatie. In de gedragsvragenlijsten gaven ouders aan meer zorgen te hebben over de ontwikkeling van de TAPS-donor, dan over de ontwikkeling van de TAPS-recipient. De studie laat zien dat TAPS gekenmerkt wordt door een hoog percentage aan ernstige ontwikkelingsproblemen, met name bij de donor. Hoewel TAPS over het algemeen gezien wordt als een relatief milde vorm van onevenwichtige transfusie bij monochoriale tweelingen, toont deze studie aan dat de consequenties op lange termijn niet onderschat moeten worden en dat routinematig vervolgonderzoek geïndiceerd is.

Conclusie

Dit proefschrift levert een substantiële bijdrage aan de kennis over de pathofysiologie, diagnose, therapie en korte- en langetermijntkomsten bij TAPS. De beste behandeling voor TAPS blijft tot op heden onduidelijk, maar wordt momenteel grondig onderzocht in de TAPS Trial.