

Sverker Ek, överläkare, med dr, kvinnokliniken, enheten för fetomaternell medicin, Huddinge Universitetssjukhus

The Hung Bui, överläkare, kliniskt genetiska laboratoriet, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Magnus Westgren, överläkare, professor, kvinnokliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Tvilling–tvillingtransfusionssyndrom – frontlinje i fostermedicin

■ Trots att diagnostiken i fostermedicin utvecklats påtagligt de senaste åren har detta inte alltid avspeglats i bättre terapi eller i slutändan bättre prognos vid många tillstånd. Detta trots stora satsningar på olika invasiva och non-invasiva metoder för att hitta kromosomavvikelse, olika program för att upptäcka missbildningar och en alltmer aktiv diagnostik och terapi vid hotande förtidsbörd.

Tvillinggraviditeter intar här en särställning. Kromosomavvikelse, missbildningar och förtidsbörd är alla vanligare vid flerbörd [1]. Förutom de diagnostiska svårigheterna förknippade med flerbörd är de terapeutiska möjligheterna mer begränsade. Dessutom adderar flerbörd i sig vissa patologiska tillstånd som är unika för flerfostrighet. Detta gäller speciellt vid en gemensam placentation och kärlförbindelser mellan fostren alltså bland de monokoriona (MC) tvillinggraviditeterna.

Försteförfattaren hade förmånen att tillbringa två månader under hösten 2000 på avdelningen för fosterdiagnostik och terapi vid Allgemeine Krankenhaus, Barmbek, Hamburg i Tyskland. Förutom mer konventionell fosterdiagnostik och terapi är man här ledande när det gäller laserbehandling av MC-graviditeter med patologiska kärlanastomoser. Vistelsen gav utöver det praktiska förfarandet vid själva laserbehandlingen också en inblick i urvalskriterier och uppföljning av patienter.

Placentaanastomoser vid MC-graviditeter

Två tredjedelar av alla tvillinggraviditeter är dizygota (DZ) med helt separerade placentor och hinnor. En tredjedel är monozygota (MZ), och av dessa är en tredjedel dikorioniska (DC) med separat placenta. Trots skillnaden i zygoti har dessa samma obstetriska prognos. De resterande två tredjedelarna av de monozygota har en gemensam placenta och gemensam korion (MC), och det är här anastomoser kan vara ett problem. De fåtaliga monoamniotiska (MCMA) kan också utveckla anastomoser, men eftersom de är så få till antalet är erfarenheten liten.

I princip är det tre situationer där kärlförbindelser kan ge problem: tvilling–tvillingtransfusionssyndrom (TTS); akardiska tvillingar, där den ena tvillingen bara delvis har utvecklats till foster och hjärtat saknas [2] och slutligen när den ena tvillingens tillstånd är så kritiskt, t ex på grund av letala miss-

SAMMANFATTAT

Tvilling–tvillingtransfusion (TTS) är ett allvarligt tillstånd, och om det uppträder i andra trimestern är mortaliteten, utan behandling, runt 80 procent.

Kunskapen om etiologi och patogenes har lett till tre olika terapiförslag (amniodränering, septostomi och laserbehandling), varav den enda kausala, att sluta patologiska kärlanastomoser med fetoskopiskt ledd laser, förefaller ha uppenbara fördelar.

Resultaten från laserbehandling vid TTS är ytterst lovande, och man räknar idag med att rädda ≥ 1 foster i drygt 80 procent av fallen.

Randomiserade studier saknas ännu, men de jämförelser som kan göras talar för att laserbehandling bör erbjudas vid allvarlig, previabel, TTS.

bildningar eller uttalad tillväxthämning före graviditetsvecka 24, att ett selektivt avbrytande är det enda rimliga för att kunna rädda den andra.

Sannolikt har majoriteten av MC-graviditeter anastomoser, men varför bara vissa utvecklar TTS är kontroversiellt. Man har spekulerat i om antal anastomoser, typ av anastomoser eller flödet i dessa är determinant(er), men kunskapen är hittills otillräcklig [3]. Man har också spekulerat i att det primära är en skillnad i hur det vaskulära territoriet i den gemensamma placentan fördelas mellan fostren. Den blivande donatorn skulle enligt denna teori utveckla en ökad placental resistens och därför shunta blod via anastomoser till recipienten.

Denna sammanfattning fokuserar TTS, men är i stora drag även tillämplig vid akardi och icke-viabel MC.

Tvillingtransfusionssyndrom (TTS)

I fall av allvarlig TTS är det mest uppenbara i ultraljudsbilden en donator utan fostervatten i sin hinnäsäck (anhydramnios) med en tom eller nästintill tom urinblåsa. Ofta används här den deskriptiva beteckningen »stuck twin«. Recipienten upp-



Figur 1. Bild av en tvillinggraviditet med TTS. Den större tvillingen, recipienten, omges med mycket fostervatten (polyhydramnios). Den mindre (donatorn) saknar fostervatten (anhydramnios). Donatorn uppvisar tecken på att vara en s stuck twin.



Figur 2. Ultraljudsbild på fetoskop in utero. Ultraljud används huvudsakligen för att orientera instrumentet, fetoskopet, under proceduren.

visar motsatsen; en bild av hypervolemi med polyhydramnios och dilaterad urinblåsa (Figur 1). Storlekskillnad mellan fostren kan förekomma, men är inte nödvändig för att ställa diagnosen. Ofta förekommer cirkulatoriska förändringar som kan demonstreras med dopplertechnik. Donatorn kan uppvisa tecken till placenta insufficiens med ett förhöjt PI i a umbilicalis och recipienten tecken till hjärtinsufficiens med reducerat flöde i ductus venosus och ibland pulmonalisinsufficiens. Tillståndet kan utvecklas vidare. Recipienten utvecklar då hydrops, och slutligen i extremfallen är ett, eller bägge, foster dött när diagnosen ställs. Man har föreslagit en stadiindelning baserad på ultraljuds- och dopplerfynd vid diagnostillfället, och den är i korthet: stadium I, bilden av polyhydramnios > 80 mm i »deepest vertical pocket«/olighydramnios < 20 mm, men fortfarande synlig urinblåsa hos donator; stadium II, ingen synlig urinblåsa hos donatorn; stadium III, patologiska dopplerindices; stadium IV, hydrops och slutligen stadium V, intrauterin död av ena eller bägge fostren [4]. Utan behandling är mortaliteten runt 80 procent, men morbiditeten hos de överlevande är okänd.

Terapi

Trots att kunskapen om etiologin delvis är okänd kan man numera erbjuda behandling, och tre olika terapiformer har föreslagits.



Figur 3. Bilden tagen via fetoskop. Den visar omslagsranden för donatorns sammanfallna hinnasäck, vilken används som landmärke för att identifiera anastomoser mellan donator och recipient.

Eftersom polyhydramnios är så framträdande har man försökt med tappning av fostervatten (amniodränage). Effekten av detta har varit god, vilket skulle kunna förklaras av att det intrauterina trycket i sig är av betydelse och att en reduktion minskar belastningen på cirkulationen i placenta och/eller myometriet [5]. Behandlingen är bara symtomatisk och måste upprepas. Ytterligare en nackdel är att risken är stor för att en tvilling inte klarar sig intakt om den andra går under på grund av den gemensamma cirkulationen.

Då olikheten i fostervattenfördelningen är så uppenbar har en utjämning av denna genom att skapa en förbindelse i skiljeväggen genom de bägge amnionhinnorna föreslagits (septostomi). Studier talar dock för att trycket i de bägge hinnasäckarna är lika, och denna procedur har aldrig utförts utan samtidig amniodränage [6]. Dessutom kan TTS uppkomma i MA-graviditeter, när skiljeväggen alltså saknas.

Vad vi idag förstår av patofysiologin, alltså förekomsten av anastomoser, är den enda kausala terapin att stänga dessa förbindelser. Detta kan utföras med fetoskopiskt ledd laserbehandling [7]. Denna behandlingsform praktiseras i Hamburg. Laserkanonen är en pulsad YAG-laser med en uteffekt på 50 W. Ingreppet är mer invasivt än de två tidigare beskrivna, men är fullt möjligt att utföra på vaken patient i lokalanestesi. Inledningsvis görs en detaljerad ultraljudsundersökning av fosteranatomin, placentaläget bestäms, och navelsträngsinfästningen i placenta dokumenteras. En kartläggning av blodflödessituationen i den aktuella graviditeten görs, och efter dessa undersökningar stadiindelningen tillståndet. Patienten premedicineras, får antibiotikaproylax och ges värkämmande medicinering (i Tyskland används magnesiumdropp i kombination med NSAID). I lokalbedövning införs ett 3 mm tunt fetoskop i recipientens hinnasäck under ultraljudsovervakning. Därefter används ultraljud bara för att orientera instrumentet i kaviteten (Figur 2). Med fetoskopet identifieras »hinnekvatorn« på placentas yta. Med detta menas den linje som bildas av kanten av donatorns sammanfallna amnion. Denna sammanfaller dock inte alltid med placentas »vaskulära ekvator«, alltså gränsen mellan respektive fosters vaskulära territorium, men »hinnekvatorn« används som landmärke för att identifiera kärlförbindelser mellan recipient och donator (Figur 3). De vanligaste anastomoserna är arteriovenösa (AV), men även arterioarteriella (AA) och venovenösa (VV) kan identifieras utgående från vissa morfologiska karakteristika (Figur 4). Man har spekulerat i en utjämnande, protektiv egenskap hos AA-anastomoserna, men även

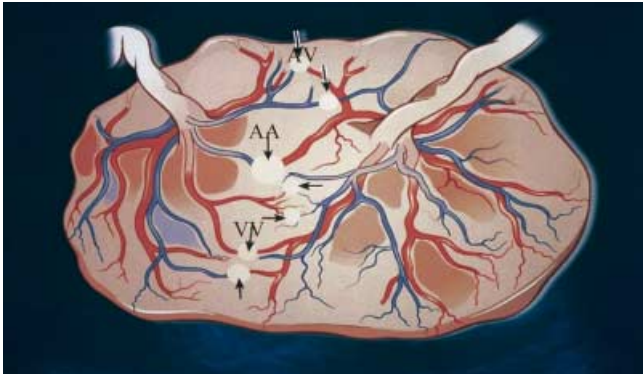
Annons

Annons



Annons

Annons



Figur 4. Exempel på olika anastomoser i en MC-tvillinggraviditet. AA= arterioarteriella; AV= arteriovenösa och VV= venovenösa. Alla dessa typer kan gå i riktning från donator till recipient, det vanliga, eller motsatt.

motsatsen finns beskriven [8]. Enligt detta resonemang skulle en obalans mellan AV-anastomoser balanseras av flödesriktningsförändringar genom AA-anastomoser. Hur som helst är detta fenomen ointressant när man står i begrepp att separera placentacirkulation, varför alla anastomoser utefter hinnekvatorn koaguleras (Figur 5). Amnion dräneras slutligen till en normal fostervattenmängd. Efter ingreppet stannar patienten kvar i tre dagar, och flödesprofilen upprepas.

Risker med laser skulle kunna vara accidentella skador på fostren och ögonskador, men ingen av dessa finns rapporterade från Hamburg.

En positiv »biefekt« med denna behandling är att man skapar en dikorionisk placentation, vilket kan vara av värde om den ena tvillingen förloras.

Resultat

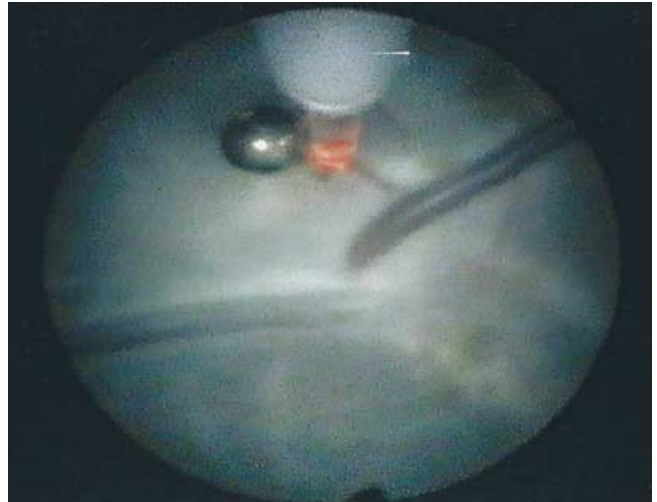
Baserade på drygt 200 fall är resultaten från Hamburg följande: summerad överlevnad (antalet överlevande foster/totala antalet foster) 68 procent; andelen där bägge överlevde (antalet graviditeter med två överlevande/antal graviditeter) 54 procent; och andelen där \geq ett foster överlevde (antalet graviditeter med \geq en överlevande/antal graviditeter) 81 procent [3].

Av de tio fall undertecknad såg där laserbehandling användes fördelade sig resultaten på följande vis: 70 procent summerad överlevnad, och i 60 procent klarade sig bägge, i 80 procent \geq ett foster.

Diskussion

Antalet barn födda med »signifikanta missbildningar« ligger runt 2 procent, och frekvensen barn födda före graviditetsvecka 29 ligger också relativt konstant runt knappt 0,5 procent (MFR-statistik gällande åren 1990–1998). Antalet levande födda barn med kromosomavvikelsen trisomi 21 ligger oförändrat under de senaste 20 åren, 1973–1993 [8]. Antalet fall av trisomi 21 som upptäckts tidigt och där graviditeten avbryts har ökat, men då andelen »äldre« mödrar samtidigt har ökat spekulerar man i att dessa fenomen tar ut varandra. Arbetsinsatsen och kostnaden för att hitta dessa tillstånd är okända, och inget tyder på att dessa skulle minska. Till denna diskussion hör också nyttan med att hitta avvikelser antenalt jämfört med att som tidigare diagnostisera tillstånd efter födelsen.

Tidigare skattades antalet tvillinggraviditeter till ca 1:85 av alla graviditeter, men i takt med att antalet »äldre« mödrar ökar och att ovulationsinduktion och in vitro-fertilisation utvecklas blir dessa siffror alltmer otillförlitliga. Den ökning som ses av tvillinggraviditeter gäller inte enbart DZ- utan också MZ-tvillingar. TTS är i princip ett problem innan ex-



Figur 5. Bilden tagen via fetoskop visar koagulation av anastomos med YAG-laser.

trauterin viabilitet är möjlig, alltså före graviditetsvecka 25. Det är ett behandlingsbart tillstånd, och en postnatal terapi är inte ett alternativ. Därför kan man kanske hävda att det borde finnas ett stort intresse för att hitta och behandla dessa tillstånd i ökad utsträckning.

Det är svårt att säkert uttala sig om incidensen, eftersom det förutsätter en diagnos innan ett fullbordat sent missfall alternativt en extrem förtidsbörd utvecklats. Om man för enkelhets skull återvänder till de gamla siffrorna skulle en MC-graviditet uppträda i en frekvens på 1:375. Man anser att risken att utveckla en uttalad obalans är 10–20 procent, och sålunda skulle incidensen vara ett till två fall årligen på de större sjukhusen. Den nuvarande observerade incidensen är dock betydligt lägre. Detta sammanhänger kanske med en okunskap om tillståndet men också med att diagnostiken förutsätter att ultraljudsundersökningar erbjuds i en annan omfattning än idag, i alla fall till väldefinierade patientgrupper såsom MC-graviditeter.

Då det inte finns några randomiserade studier av vilken behandling som är bäst vid TTS kan man bara jämföra de resultat som hittills publicerats [9]. Ett försök pågår inom ramen för ett forsknings- och utvecklingsprojekt (Eurofetus) att göra en randomiserad studie i Belgien, men denna är ännu inte slutförd. Den enda jämförande studie som har gjorts jämför två olika centra (Hamburg och Bonn), som från januari 1995 till maj 1997 hade samma inklusionskriterier men olika terapi, laserbehandling (Hamburg) eller amniodränering (Bonn). Den summerade överlevnaden skilde sig inte, men i gruppen ≥ 1 överlevande var laserbehandling signifikant bättre (79 procent) än i gruppen som genomgick amniodränage (60 procent). Dessutom skilde sig graviditetslängden vid tidpunkten för förlossning (33,7 veckor vs 30,7 veckor) mellan grupperna till laserbehandlingens fördel. Slutligen uppvisade barnen från laserbehandlade graviditeter färre avvikelser vid CNS-ultraljudsundersökning postpartum (6 procent vs 18 procent). Naturligtvis bör man vara försiktig i sin bedömning av denna typ av jämförelser, men resultaten är inte desto mindre intressanta. Att fler graviditeter behandlade med laser än med dränering hade ≥ 1 överlevande kan kanske bero på att cirkulationen separerades och åtminstone den ene överlevde när tillståndet var allvarligt. Graviditetslängden vid partus har sannolikt även den varit bidragande.

Även om vi inte känner till alla detaljer i patogensen vid TTS kan man kanske ändå hävda att den befintliga kunskapen, alltså förekomsten av patologiska anastomoser, starkt ta-

lar för att laserbehandling bör erbjudas vid allvarlig previabel TTS. De jämförelser som gjorts, om än inte i randomiserad form, ger också en fingervisning. (Det kan nämnas att efter det att den ovan nämnda studien publicerats skickas patienter från Bonn till Hamburg.)

Konsekvensen på hemmaplan av detta resonemang är att vi planerar att införa denna metodik på Huddinge Universitetssjukhus. Vi fungerar gärna som remissinstans vid denna frågeställning och avser att på sikt kunna erbjuda en effektiv terapi vid allvarlig TTS i andra trimestern.

Referenser

1. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:287-9.
2. Ek S. Extrem tvillinggravitet kan öka kunskapen om normal fosterutveckling. *Läkartidningen* 1999;96:1976-9.
3. Hecher K, Diehl W, Zihkulinig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid trimester twin-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:125-39.
4. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550-5.
5. Hubinot C, Bernard P, Pirot N, Biard JM, Donnez J. Twin-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2000; 92:141-4.
6. Hartung J, Chaoui R, Bollman R. Amniotic fluid pressure in both cavities of twin-to-twin transfusion syndrome: A vote against septostomi. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:79-82.
7. De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;75:1046-53.
8. Hecher K, Jauniaux E, Campell S, Deane C, Nickolaides K. Artery-to-artery anastomosis in monochorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:570-3.
9. Socialstyrelsens Publ. EpC-rapport 1996:4.

SUMMARY

Twin-twin transfusion syndrome - frontline in fetal medicine

Sverker Ek, The Hung Bui, Magnus Westgren

Läkartidningen 2001; 98:3666-71

Twin-twin transfusion develops in 10–20% of monochorionic twin pregnancies. As far as we know the underlying disturbance is an unbalanced anastomosis between the two fetuses on the placental surface. Without treatment mortality is as high as 80 % if diagnosed before viability. One of this article's authors spent two months in Hamburg at the 'Allgemeine Krankenhaus', Barmbeck in Germany and describes the technique used there to coagulate these anastomoses via fetoscope. The outcome seems very promising with overall survival of 80% using this method. In the article pathogenesis and alternative treatments are also discussed.

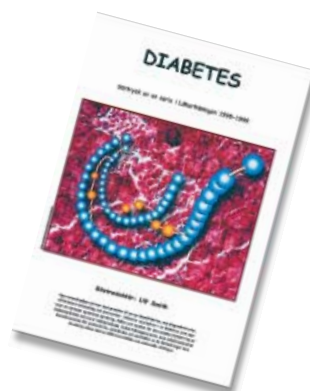
Correspondence: Sverker Ek, Dept of Obstetrics and Gynecology K57, Maternal-Fetal Medicine Unit, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i *Läkartidningens* serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker