

ISUOG Practice Guidelines: die Bedeutung des Ultraschalls in der Betreuung von Zwillingschwangerschaften

Translation by Prof. Philipp Klaritsch (Austria)

Reviewed by Constantin von Kaisenberg (Germany)

Komitee für klinische Standards

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) ist eine wissenschaftliche Organisation, die eine fundierte klinische Anwendung, qualitativ hochwertige Lehre und Forschung im Bereich der Bildgebung in der Gesundheitsversorgung von Frauen fördert. Das ISUOG Clinical Standards Committee (CSC) hat die Aufgabe, Praxisleitlinien und Konsensus-Stellungnahmen als didaktische Empfehlungen zu entwickeln, welche den ausübenden Gesundheitsberufen ein, von Experten der diagnostischen Bildgebung ausgearbeitetes, konsensbasiertes Vorgehen bieten. Die Empfehlungen sollen die nach Ansicht der ISUOG zum Zeitpunkt der Erstellung bestmögliche Praxis widerspiegeln. Obgleich ISUOG alle Bemühungen unternommen hat, zu gewährleisten, dass die Leitlinien bei Publikation korrekt sind, kann weder die Gesellschaft, noch deren Angestellte oder Mitglieder eine Haftung für die Folgen unkorrekter oder irreführender Daten, Meinungen oder Stellungnahmen, die vom CSC herausgegeben werden, übernehmen. Die ISUOG CSC Dokumente sind nicht dazu gedacht, die Grundlage für rechtsverbindliche Behandlungsstandards zu bilden, da die Interpretation der vorhandenen Evidenz, die die Grundlage der Leitlinien bildet, durch individuelle Umstände, lokale Protokolle und verfügbare Ressourcen beeinflusst werden kann. Verabschiedete Leitlinien dürfen mit Zustimmung der ISUOG verbreitet werden (info@isuog.org).

EINLEITUNG

Die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften nimmt zu, was im Wesentlichen auf eine verspätete Kindsgeburtszeit und ein fortgeschrittenes mütterliches Alter bei Konzeption, sowie der daraus resultierenden breiten Anwendung assistierter reproduktiver Technologien zurück zu führen ist¹. Die Zwillingsgeburtsrate ist zwischen 1980 (19 von 1000 Lebendgeburten) und 2006 (32 von 1000 Lebendgeburten) um nahezu 70% gestiegen².

Zwillingschwangerschaften sind mit einem hohen Risiko für perinatale Mortalität und Morbidität assoziiert³⁻⁶. Im Jahre 2009 betrug die Totgeburtsrate 12 von 1000 Zwillingsgeburten und 31 von 1000 Drilling- und höhergradiger Mehrlingsgeburten, im Vergleich zu 5 von 1000 bei Einlingsgeburten^{7,8}. Eine Frühgeburt vor 37 Schwangerschaftswochen tritt in bis zu 60% der Mehrlingsschwangerschaften auf, was zu dem erhöhten Risiko für die neonatale Mortalität und Langzeitmorbidität beiträgt (65% der neonatalen Todesfälle bei Mehrlingsgeburten sind Frühgeborene, verglichen mit 43% der neonatalen Todesfälle bei Einlingen)⁹⁻¹². Die Häufigkeit solcher Komplikationen steigt natürlich mit der Abnahme des Schwangerschaftsalters bei Geburt. Außerdem besteht für Zwillinge im Vergleich zu Einlingen aufgrund der höheren Inzidenz maternaler und fetaler Komplikationen auch ein erhöhtes Risiko für iatrogene Frühgeburten. Dieses Risiko ist bei monochorialen Schwangerschaften signifikant höher als bei dichorialen³⁻⁶.

Ultraschalluntersuchungen der fetalen Biometrie, Anatomie, Dopplerflussgeschwindigkeit und der Fruchtwassermenge werden für die Identifikation und das Monitoring von Zwillingsschwangerschaften mit erhöhtem Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang, wie das feto-fetale Transfusionssyndrom (twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS) oder die fetale Wachstumsrestriktion (FGR) verwendet. Wie bei Einlingen kann eine fetale Wachstumsrestriktion auch bei Zwillingen durch den Vergleich der Biometrie und der Dopplerflussgeschwindigkeiten mit Referenzwerten unkomplizierter Schwangerschaften beurteilt werden.

Die vorliegende Leitlinie beleuchtet die Rolle des Ultraschalls in der Betreuung unkomplizierter Zwillingsschwangerschaften und solcher mit TTTS, selektiver FGR (sFGR), Twin-Anemia-Polycythemia-Sequence (TAPS), Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequenz, Siamesische Zwillinge und singulären intrauterinen Fruchttod (sIUT). Das Dokument liefert eine Orientierung bezüglich der Methoden zur Erhebung des Gestationsalters und der Chorionizität, des Screenings auf chromosomale und strukturelle Anomalien und des Screenings auf TTTS, TAPS, Wachstumsauffälligkeiten und Frühgeburt. Das Management höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften wird in einem separaten Dokument behandelt.

UMFANG / GELTUNGSBEREICH

- Datierung der Schwangerschaft (Bestimmung des Schwangerschaftsalters)
- Bestimmung der Chorionizität und Amnionizität
- Bezeichnung der Zwillinge
- Zeitintervalle, Häufigkeit und Inhalt der Ultraschalluntersuchungen
- Screening auf Aneuploidien
- Pränatale Diagnose von Aneuploidien
- Screening auf strukturelle Anomalien
- Diagnostik und Management diskordanter Zwillingsschwangerschaften
- Embryoreduktion / Selektiver Fetozyd
- Screening auf Frühgeburt
- Screening, Diagnose und Management der FGR
- Management von Mehrlingsschwangerschaften mit singulärem IUD (Fruchttod)
- Komplikationen, die nur bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften vorkommen:
 - Screening, Diagnose und Management des TTTS
 - Screening, Diagnose und Management der TAPS
 - Management der TRAP Sequenz
 - Management von monochorialen monoamniotischen (MC MA) Zwillingsschwangerschaften
 - Diagnose und Management von Siamesischen Zwillingen

DENTIFIKATION UND BEWERTUNG DER EVIDENZ

Die Cochrane Library und Cochrane Register of Controlled Trials wurden nach relevanten randomisiert kontrollierten Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen durchsucht und eine MEDLINE-Suche von 1966 bis 2014 durchgeführt. Das Datum der letzten Abfrage war der 15. November 2014. Zusätzlich wurden relevante Kongressbände und -abstracts durchsucht. Die Datenbanken wurden nach relevanten MeSH Begriffen mit allen Untertiteln abgefragt. Dies wurde mit einer keyword-Suche der folgenden Begriffe kombiniert: 'twin', 'multiple', 'pregnancy', 'ultrasound', 'twin-to-twin transfusion syndrome', 'fetal growth restriction', 'twin anemia polycythemia sequence', 'twin reversed arterial perfusion', 'acardiac twin', 'monochorionic monoamniotic', 'conjoined', 'demise'. Auch die National Library for Health und das National Guidelines Clearing House wurden nach relevanten Leitlinien und Reviews durchsucht. Unveröffentlichte Literatur wurde durch die Suche nach Webseiten von Health

Technology Assessment und zugehöriger Agenturen, Sammlungen klinischer Praxisempfehlungen und klinischen Studienregistern ermittelt. Die Suche war auf englischsprachige Beiträge beschränkt. Wenn möglich basierten die vorliegenden Empfehlungen auf, oder wurden explizit verlinkt auf die sie unterstützende Evidenz, während Themen mit mangelnder Evidenz als good practice points gekennzeichnet sind. Details bezüglich des Grading der Empfehlungen sowie der level of evidence, die in diesen Leitlinien verwendet werden, finden sich in Appendix 1.

EMPFEHLUNGEN

Datierung von Zwillingsschwangerschaften

- Die Bestimmung des Gestationsalters von Zwillingsschwangerschaften sollte idealerweise bei einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 45 – 84mm erfolgen (11⁺⁰ bis 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen) (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).
- Bei Schwangerschaften nach natürlicher Konzeption sollte die größere SSL zur Schätzung des Gestationsalters herangezogen werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: C**).

Andere Studien haben die Verwendung der kleineren SSL oder einer mittleren SSL empfohlen, wodurch beide Feten berücksichtigt werden¹³⁻¹⁵. Der Nachteil der Verwendung der kleineren SSL besteht in dem Potential, dass der Untersucher den größeren Zwilling als large-for-gestational age einschätzt und sich daher in der falschen Sicherheit wiegt, dass der kleinere Zwilling ein zeitgerechtes Wachstum zeigt. Die am häufigsten angewendete Praxis ist die Berechnung nach der größeren SSL. Wenn die Schwangere erst nach 14 Schwangerschaftswochen vorstellig wird, sollte der größere Kopfumfang verwendet werden¹. Nach in-vitro Fertilisierung konzipierte Zwillingsschwangerschaften sollten nach dem Datum der Eizellgewinnung oder dem embryonalen Alter nach der Fertilisation datiert werden (**EVIDENZLEVEL: 2+**).

Bestimmung der Chorionizität und Amnionizität von Zwillingsschwangerschaften

- Die Chorionizität sollte vor 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen durch die Beurteilung der Dicke der Eihaut an der Insertionsstelle der Amnionmembran an der Plazenta durch die Bestimmung des T- oder Lambda-Zeichens, sowie der Anzahl der Plazentamassen bestimmt werden. Ein Ultraschallbild mit Darstellung der Chorionizität sollte in der Krankengeschichte zur späteren Einsichtnahme archiviert werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).
- Wenn es in einem Routinesetting durch transabdominalen oder transvaginalen Ultraschall nicht möglich ist, die Chorionizität zu bestimmen, sollte die Zweitmeinung eines Tertiären Referenzzentrums eingeholt werden (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Zum Zeitpunkt der Bestimmung der Chorionizität, sollte auch die Amnionizität bestimmt und dokumentiert werden. Monochoriale monoamniotische (MCMA) Schwangerschaften sollten an ein Tertiäres Referenzzentrum mit Erfahrung in deren Management zugewiesen werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Es sollte jede mögliche Anstrengung unternommen werden, um die Chorionizität einer Zwillingsschwangerschaft zu bestimmen. Die Chorionizität sollte zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen durch Beurteilung der Eihautdicke an der Insertionsstelle der Amnionmembran an der Plazenta bestimmt werden, wobei das T- oder Lambda-Zeichen identifiziert (*Abbildung 1*), sowie die Zahl der darstellbaren Plazentamassen durch Ultraschall dargestellt werden sollten¹. Es ist wichtig, die trennenden Eihäute sorgfältig zu untersuchen; bei dichorialen diamniotischen Zwillingsschwangerschaften werden die Zwillinge durch eine dicke Schicht fusionierter Chorionmembranen und zwei dünnen Amnionschichten, eine auf jeder Seite, getrennt, was den Eindruck eines vollen Lambda macht, im Unterschied zu nur

zwei dünnen Amnionmembranen (T-Zeichen), welche die beiden Feten bei monochorialen diamniotischen (MCDA) Zwillingsschwangerschaften trennen. Bei Frauen, welche erst nach 14 Schwangerschaftswochen erstmalig vorstellig werden, wird die Chorionizität am besten durch dieselben Ultraschallzeichen bestimmt, insbesondere durch die Zählung der Membranschichten und die Beachtung eines diskordanten fetaligen Geschlechtes. Die Zuverlässigkeit der Anzahl der placentaren Massen ist fraglich, da einerseits dichoriale Plazenten häufig direkt aneinander liegen und dadurch als einzelne Masse erscheinen, und andererseits 3% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften im Ultraschall zwei placentare Massen aufweisen, wodurch das Vorliegen vaskulärer Anastomosen nicht ausgeschlossen wird¹⁶. Es ist wahrscheinlich, dass die Kombination aus mehreren Ultraschallmerkmalen genauer ist, als die Verwendung eines einzelnen Merkmals¹.

Wenn es nicht möglich ist, die Chorionizität durch transabdominalen Ultraschall zu bestimmen, sollte dies durch transvaginalen Ultraschall versucht werden. Wenn auch dies nicht zum Erfolg führt, sollte eine Zweitmeinung eines Tertiären Referenzzentrums eingeholt werden. Wenn auch dort Unsicherheit über die Chorionizität besteht, sollte die Schwangerschaft sicherheitshalber als monochorial klassifiziert werden¹ (**EVIDENZLEVEL: 3**).

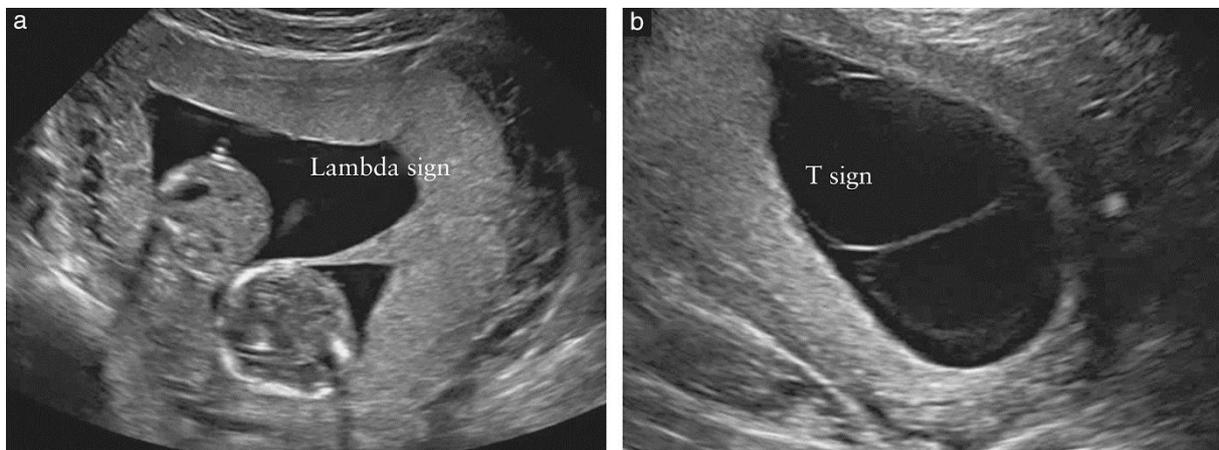


Abbildung 1: Ultraschallbilder im ersten Trimester von: (a) einer dichorialen diamniotischen Zwillingsschwangerschaft, bei welcher die Zwillinge durch eine dicke Schicht fusionierter Chorionmembranen getrennt sind; (b) einer monochorialen diamniotischen Zwillingsschwangerschaft, bei welcher die Zwillinge nur durch zwei dünne Amnionmembranen getrennt sind.

Zu dem Zeitpunkt, an welchem die Chorionizität bestimmt wird, sollte auch die Amnionizität (d.h. ob die Zwillinge eine gemeinsame Amnionhöhle teilen oder nicht) festgestellt und dokumentiert werden. Im Zweifel kann das Fehlen einer inter-fetalen Membran am besten durch transvaginalen Ultraschall nachgewiesen werden. Ein weiterer nützlicher Befund ist der Nachweis einer Nabelschnurverknötung, welche nahezu ausschließlich in MCMA Zwillingsschwangerschaften vorkommt, mittels Farbdoppler oder gepulstem Dopplerultraschall. Bei Anwendung des gepulsten Dopplers können zwei verschiedene arterielle Pulswellenmuster mit unterschiedlichen Herzfrequenzen innerhalb desselben Dopplerfensters dargestellt werden (**EVIDENZLEVEL: 4**).

Alle MCMA Zwillingsschwangerschaften sollten einem Tertiären Referenzzentrum mit entsprechender Erfahrung im Management solcher Schwangerschaften zugewiesen werden¹. Es wird empfohlen, dass das Ultraschallbild mit Darstellung der Chorionizität elektronisch gespeichert und ein Bildausdruck in der Krankengeschichte archiviert wird. Da die Bestimmung der Chorionizität mit 11-14 Schwangerschaftswochen, wenn Amnion und Chorion

noch nicht fusioniert sind, am genauesten ist, ist ein Ersttrimesterultraschall bei Zwillingsschwangerschaften von höchster Bedeutung (**EVIDENZLEVEL: 4**).

Bezeichnung von Zwillingseten

- Die Bezeichnung von Zwillingseten sollte einer verlässlichen und einheitlichen Strategie folgen und in den Unterlagen der Frau klar dokumentiert werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Es ist wichtig, einer verlässlichen und einheitlichen Strategie für die vorgeburtliche Bezeichnung von Zwillingen zu folgen. Folgende Optionen sind möglich: die Bezeichnung nach der Lage, entweder links oder rechts, oder oben und unten; oder Festlegung gemäß der Insertion der Nabelschnüre in Relation zu den Plazentarändern und der Membraninsertion im ersten Trimenon. In manchen Zentren wird der Fetus auf der rechten Seite als Zwilling A_r und der Zwilling auf der linken Seite als Zwilling B bezeichnet. Diese Information sollte klar in den Unterlagen der Patientin dokumentiert werden um für die Folgeuntersuchungen eine einheitliche Bezeichnung zu gewährleisten¹⁷. Es ist ratsam, jeden Zwilling durch so viele Merkmale wie möglich zu beschreiben, um es anderen zu ermöglichen, die Zwillinge korrekt zu identifizieren; z.B. Zwilling A (weiblich) liegt auf der mütterlichen rechten Seite mit einer Hinterwandplazenta und marginaler Nabelschnurinsertion. Für diskordante Schwangerschaften sollte die Bezeichnung von einer Beschreibung begleitet werden (z.B. Zwilling A, potentieller Rezipient). Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass das Bezeichnen von MCMA Zwillingsschwangerschaften, besonders im ersten Trimenon, weniger zuverlässig ist.

Das perinatale Wechsel-Phänomen (switch-phenomenon)

Es sollte daran gedacht werden, dass Zwillinge, die während der pränatalen Ultraschalluntersuchungen mit Zwilling A und Zwilling B bezeichnet wurden, nicht notwendigerweise in dieser Reihenfolge entbunden werden, insbesondere wenn der Geburtsmodus eine Sectio caesarea ist¹⁸. Es ist wichtig, Eltern und die beteiligten medizinischen Berufsgruppen, welche der Geburt beiwohnen, auf diesen Umstand hinzuweisen, besonders wenn es sich um Schwangerschaften handelt, bei welchen die Zwillinge für strukturelle Malformationen diskordant sind, welche durch äußerliche Begutachtung nicht offensichtlich sind (z.B. eine kongenitale Zwerchfellhernie oder Herzfehler). In solchen Fällen sollte unmittelbar vor der Geburt bzw. vor dem Einleiten spezifischer neonatologischer Interventionen eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

Routine Monitoring von Zwillingsschwangerschaften durch Ultraschall

- Frauen mit einer unkomplizierten dichorialen Zwillingsschwangerschaften sollten einen Ersttrimesterultraschall, einen detaillierten Zweittrimesterultraschall (Organscreening) und in weiterer Folge alle 4 Wochen eine Ultraschalluntersuchung erhalten. Komplizierte dichoriale Zwillinge sollten, abhängig von den Umständen und deren Schweregrad, häufiger untersucht werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

- Unkomplizierte monochoriale Zwillinge sollten einen Ersttrimesterultraschall erhalten und ab 16 Schwangerschaftswochen alle 2 Wochen untersucht werden, um ein TTTS und TAPS rechtzeitig zu erkennen. Komplizierte monochoriale Zwillingsschwangerschaften sollten häufiger Ultraschall erhalten, abhängig von der Erkrankung und dem Schweregrad (**GRADE OF RECOMMENDATION: C**).

Bei unkomplizierten dichorialen Zwillingen sollten Ultraschalluntersuchungen im ersten Trimenon, um 20 Schwangerschaftswochen (Organscreening) und daraufhin alle 4 Wochen durchgeführt werden, es sei denn, es tritt eine Komplikation ein, welche häufigere Kontrollen erfordert (*Abbildung 2*)¹. Bei unkomplizierten monochorialen Zwillingen sollte im ersten

Trimenon eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Es sollte dann ab 16 Schwangerschaftswochen alle 2 Wochen ein Ultraschall erfolgen, da sich gezeigt hat, dass die rechtzeitige Erkennung von TTTS und TAPS das perinatale Outcome verbessert (*Abbildung 3*)^{19,20} (**EVIDENCE LEVEL: 4**).

Dichoriale Zwillingschwangerschaft

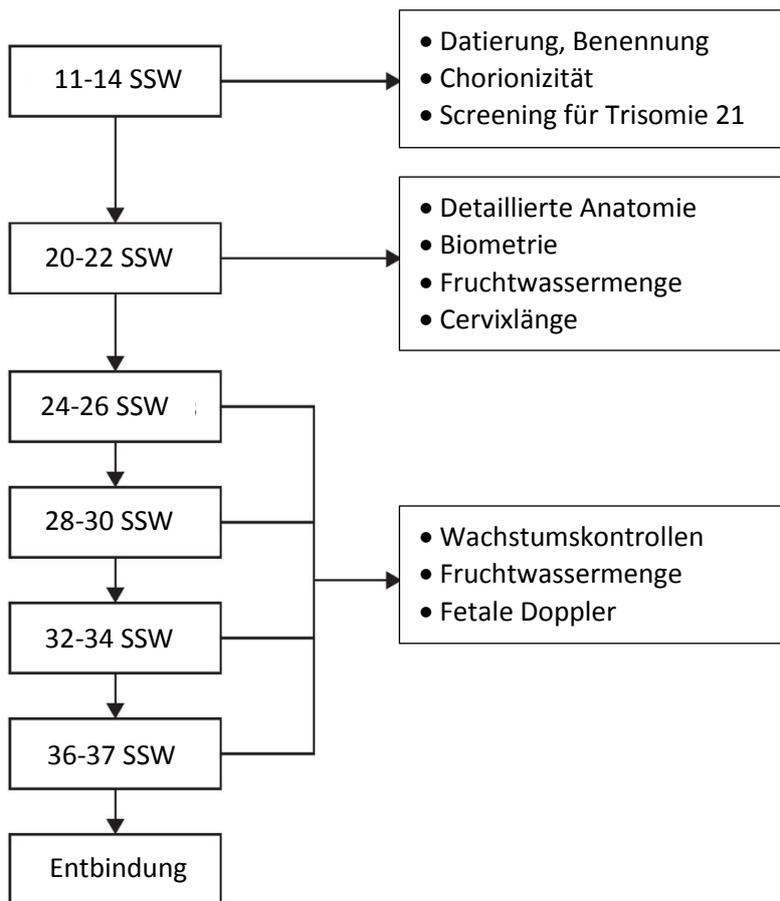


Abbildung 2: Algorithmus des Ultraschallmonitorings für unkomplizierte dichoriale Zwillingschwangerschaften.

Bei jeder Ultraschalluntersuchung ab 20 Schwangerschaftswochen sollten die folgenden Parameter bei beiden Zwillingen beurteilt werden: fetale Biometrie, Fruchtwassermenge und Doppler der A. umbilicalis beider Zwillinge. Ab 20 Schwangerschaftswochen sollte bei jeder Untersuchung die Differenz im geschätzten fetalen Gewicht (EFW) berechnet und dokumentiert werden. Bei monochorialen Zwillingschwangerschaften sollte die maximale Flussgeschwindigkeit (PSV) in der A. cerebri media (MCA) ab 20 Schwangerschaftswochen gemessen werden, um auf das Vorliegen einer TAPS zu screenen. Bei MCDA Zwillingen sollte bei jeder Ultraschalluntersuchung die Fruchtwassermenge (tiefstes vertikales Depot, DVP) gemessen und dokumentiert werden, um auf das TTTS zu screenen. Im Rahmen des Organscreenings sollte idealerweise auch eine Zervixlängenmessung durchgeführt werden, um Frauen mit erhöhtem Risiko einer extremen Frühgeburt zu identifizieren (**EVIDENZLEVEL: 2+, 2++**).

Screening auf Chromosomenstörungen bei Zwillingschwangerschaften

- Ein Screening auf Trisomie 21 kann im ersten Trimester mittels des Combined Tests (Nackentransparenz (NT), freies-beta humanes Choriongonadotropin (β -hCG) und pregnancy-associated Plasmaprotein-A (PAPP-A)) erfolgen. Alternativ kann eine Kombination aus mütterlichem Alter und NT alleine gewählt werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).

Monochoriale Zwillingschwangerschaft

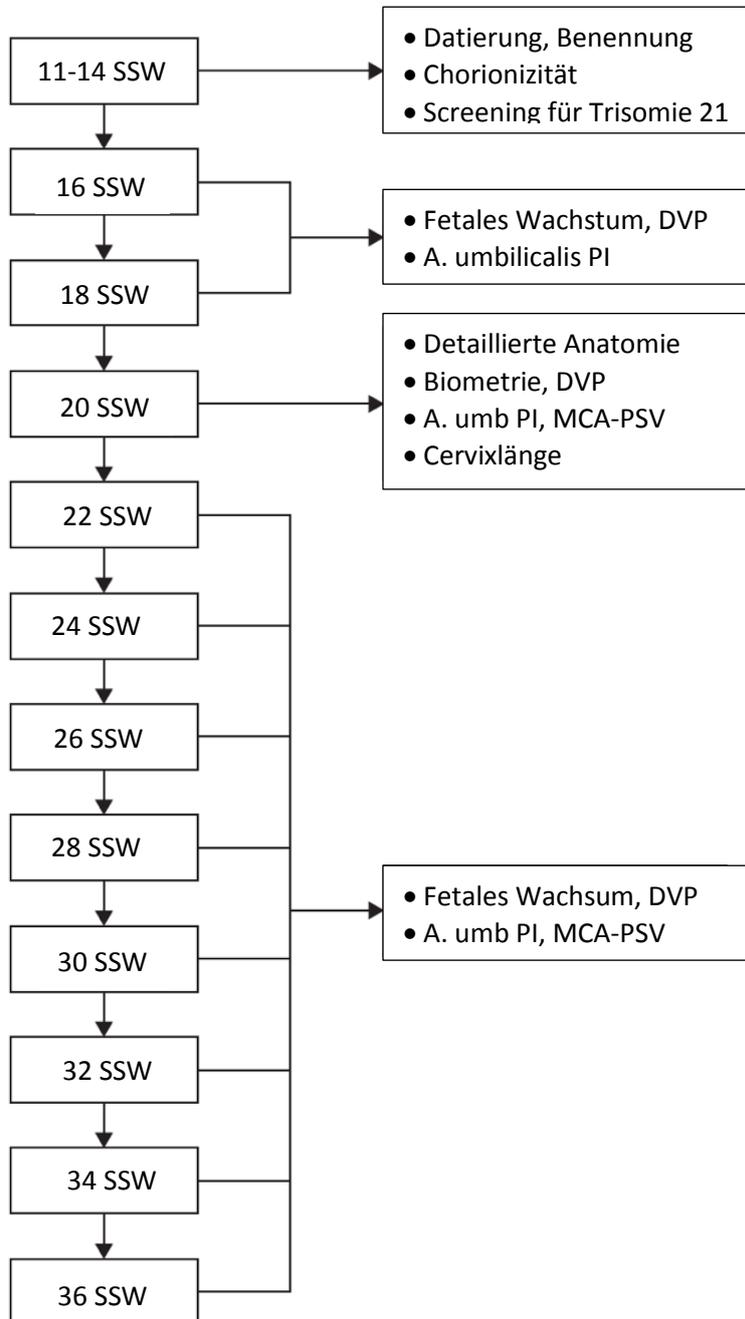


Abbildung 3: Algorithmus des Ultraschallmonitorings für unkomplizierte monochoriale Zwillingschwangerschaften.

DVP, deepest vertical pocket; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; UA, umbilical artery.

- Sollte im Falle eines „vanishing twin“ noch eine messbare Embryonalstruktur nachweisbar sein, sollte zur Risikoberechnung die NT alleine in Kombination mit dem maternalem Alter, verwendet werden²¹ (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).

- Die Detektionsrate (DR) für die Trisomie 21 der nicht-invasiven pränatalen Screeninguntersuchungen kann bei Zwillingen niedriger als bei Einlingen sein, es liegen jedoch nur limitierte Daten vor (**GRADE OF RECOMMENDATION: B**).

Bei Zwillingsschwangerschaften kann das Screening auf Trisomie 21 im ersten Trimester mittels des Combined Tests erfolgen, welcher das maternale Alter, die NT-Messung und Serumspiegel von β -hCG und PAPP-A einbezieht. Alternativ kann die Kombination aus maternalem Alter und der NT, gemessen zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen, verwendet werden¹. Sollte im Falle eines „vanishing twin“ noch eine messbare Embryonalstruktur nachweisbar sein, könnten die β -hCG und PAPP-A Serumspiegel verfälscht sein, weshalb hier nur die NT zur Risikoberechnung herangezogen werden sollte. Das Risiko für eine Trisomie 21 wird bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften, basierend auf dem durchschnittlichen Risiko beider Feten, *pro Schwangerschaft* berechnet (da beide Zwillinge denselben Karyotyp aufweisen), während bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften das Risiko *pro Fetus* berechnet wird (da etwa 90% dizygot sind und daher unterschiedliche Karyotypen aufweisen).

Die DR für Down-Syndrom kann bei Zwillingsschwangerschaften, im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften, geringer sein¹. Andererseits zeigte eine aktuelle Metaanalyse eine vergleichbare Performance (89% für Einlinge, 86% für dichoriale Zwillinge, 87% für monochoriale Zwillinge, für eine falsch-positiv Rate (FPR) von 5%)²² (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Die Wahrscheinlichkeit, auf Basis eines Combined Tests die Empfehlung zur invasiven Testung zu erhalten, ist bei Zwillingsschwangerschaften höher als bei Einlingsschwangerschaften²³⁻²⁵. Eine Metaanalyse zeigte, dass die totale Verlustrate von Zwillingsschwangerschaften nach Chorionzottenbiopsie (CVS) 3,8% und nach Amniozentese 3,1% betrug²³. Andere Studien fanden niedrigere Verlustraten: 2% nach CVS und 1,5-2% nach Amniozentese²⁶. Das Risiko war hierbei gleich für den transabdominalen und den transzervikalen Zugangsweg sowie für die Anwendung eines Einzel- oder Doppelnadelsystems und einer einfachen oder doppelten uterinen Nadelinsertion²³ (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Sowohl das Screening als auch diagnostische Eingriffe für die Trisomie sind bei Zwillingsschwangerschaften komplexer als bei Einlingsschwangerschaften. Es ist daher wichtig, dass die Beratung vor der jeweiligen Testanwendung durch Ärzte mit Erfahrung auf diesem Gebiet durchgeführt wird¹. Es ist wichtig, Frauen und ihre Partner bereits im Vorfeld über die potentiell komplexen Entscheidungen zu informieren, welche sie auf der Grundlage der Ergebnisse eines kombinierten Screenings möglicherweise zu treffen haben, und dabei auch über die möglichen Risiken der invasiven Diagnostik bei Zwillingen, über die möglichen Diskordanz fetaler Aneuploidien bei dichorialen Zwillingen und über das Risiko eines selektiven Fetozids zu informieren¹ (**EVIDENZLEVEL: 2+**).

Die zellfreie DNA (cfDNA) Analytik aus maternalem Blut zur Risikoeinschätzung für eine fetale Trisomie 21 wird in der klinischen Praxis zunehmend angewendet. Sie hat das Potential, zahlreiche der, eingangs erwähnten, komplexen Themen zu vermeiden, da sie eine viel höhere DR und niedrigere FPR als der Combined Test aufweist²⁷. In einer aktuellen Metaanalyse betrug die gewichtete gepoolte DR für Trisomie 21 bei Einlingsschwangerschaften 99% für eine FPR von 0,1%²⁸. Die korrespondierenden Werte für Zwillingsschwangerschaften waren 94,4% und 0%. Allerdings ist die Zahl der bisher berichteten, durch cfDNA-Testung erkannten

Trisomie 21-Fälle bei Zwillingsschwangerschaften, viel kleiner als bei Einlingsschwangerschaften (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Invasive pränatale Diagnostik bei Zwillingsschwangerschaften

- Die Chorionzottenbiopsie (CVS) ist die für Zwillingsschwangerschaften bevorzugte Methode (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).

Invasive Eingriffe für chromosomale oder genetische Analysen bei Zwillingen sollten von fetalmedizinischen Experten durchgeführt werden. Die CVS ist für dichoriale Zwillinge die bevorzugte Methode, da sie früher als die Amniozentese angewendet werden kann. Die frühe Diagnose von Aneuploidien ist bei Zwillingsschwangerschaften besonders wichtig, da das Risiko eines selektiven Fetozids im ersten Trimester niedriger als im zweiten Trimester ist (7% Risiko für den Verlust der gesamten Schwangerschaft und 14% Risiko für eine Frühgeburt vor 32 Schwangerschaftswochen)²⁹. Es ist wichtig, sich die Position der Zwillinge innerhalb des Uterus sorgfältig zu vergegenwärtigen. Wenn bei monochorialen Zwillingen die Chorionizität vor 14 Schwangerschaftswochen bestätigt wurde und die Feten bezüglich Wachstums und Anatomie konkordant erscheinen, ist es akzeptabel, im Rahmen einer Amniozentese nur eine Fruchthöhle zu punktieren. Anderenfalls sollten beide Fruchthöhlen punktiert werden, da bei monochorialen Schwangerschaften die Möglichkeit einer seltenen diskordanten Chromosomenanomalie besteht. Bei einer CVS würde bei monochorialen Schwangerschaften nur die gemeinsame Plazenta punktiert werden, so dass solche seltenen diskordanten Chromosomenanomalien übersehen werden würden. Bei monochorialen Zwillingspaaren wurden für die meisten der häufigen humanen Aneuploidien (Trisomie 13, 18 und 21, Turner Syndrom und Triploidie) bereits diskordante Ergebnisse beobachtet³⁰. Im Falle einer monochorialen Schwangerschaft mit Heterokaryotypie, kann eine selektive Reduktion mittels Nabelschnurokklusion ab 16 Schwangerschaftswochen, mit einer Überlebensrate von mehr als 80% für den gesunden Zwilling, angeboten werden^{31,32}. Sollten monochoriale Zwillinge diskordant für eine Anomalie sein, sollte bereits vor einer invasiven Diagnostik eine Diskussion über die Komplexität eines selektiven Abbruchs geführt werden, falls dieser notwendig werden sollte³² (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Implikationen von Diskordanzen in NT oder Scheitel-Steiß-Länge (SSL) im ersten Trimester

- Das Management von Zwillingsschwangerschaften mit einer SSL-Diskordanz $\geq 10\%$ oder einer NT-Diskordanz $\geq 20\%$ sollte mit Experten für Fetalmedizin diskutiert werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**)

Ogleich einige Studien eine Assoziation zwischen diskordanter NT oder SSL bzw. negativer A-Welle im Ductus venosus (DV) im ersten Trimester und der Entwicklung eines TTTS berichtet haben, ist der prädiktive Wert gering^{17,33-35}. Eine NT-Diskordanz $\geq 20\%$ hatte eine Sensitivität von 52-64% und eine Spezifität von 78-80%, einen positiven prädiktiven Wert von 50% und einen negativen prädiktiven Wert von 86% für die Entwicklung eines TTTS^{36,37}. Eine NT-Diskordanz $\geq 20\%$ wird bei rund 25% der monochorialen Zwillinge gefunden und das Risiko für einen frühen IUD oder die Entwicklung eines schweren TTTS in dieser Gruppe beträgt mehr als 30%³⁷. Bei einer NT-Diskordanz $< 20\%$ liegt das Risiko für Komplikationen unter 10%³⁷. Ein auffälliger DV kann nur 38% der Schwangerschaften vorhersagen, welche im weiteren Verlauf ein TTTS entwickeln, und aus der Gruppe mit hohem Risiko werden nur 30% tatsächlich ein TTTS entwickeln³⁵. In ähnlicher Weise gilt, dass der prädiktive Wert einer SSL-Diskordanz mit 11-13 Schwangerschaftswochen gering ist (gepoolter prädiktiver Wert 52%), obwohl damit ein signifikantes Risiko für den Verlust der Schwangerschaft (area under the receiver–operating characteristics curve (AUC), 0.5), eine Geburtsgewichtsdiskordanz (AUC, 0.6), eine sFGR (AUC, 0.6) und eine Frühgeburt < 34 Schwangerschaftswochen (AUC, 0.5)

assoziiert ist^{38,39}. Dennoch sollte das Management von Zwillingsschwangerschaften mit einer SSL-Diskordanz $\geq 10\%$ oder einer NT-Diskordanz $\geq 20\%$ mit einem Fetal Medicine Experten besprochen werden und es sollten in diesen Schwangerschaften detaillierte Ultraschalluntersuchungen und eine Testung auf Karyotyp-Anomalien durchgeführt werden. Das Risiko für fetale Anomalien bei einer SSL-Diskordanz $\geq 10\%$ betrug 25%, verglichen mit 4% in Schwangerschaften mit SSL-Diskordanz $<10\%$. Hingegen gilt eine SSL-Diskordanz im Zeitraum zwischen 7⁺⁰ bis 9⁺⁶ Schwangerschaftswochen als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko eines singulären Fruchttodes im ersten Trimester (DR von 74% bei einer FPR von 5%)⁴¹ (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Ultraschallscreening auf strukturelle Anomalien bei Zwillingsschwangerschaften

- Zwillingseten sollten im Rahmen des Ersttrimesterultraschalls auf das Vorliegen von schweren Fehlbildungen untersucht werden und es sollte mit ungefähr 20 (18-22) Schwangerschaftswochen ein Organscreening durchgeführt werden (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Bei monochorialen Zwillingen sollte eine fetale Echokardiographie durchgeführt werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Im Rahmen des Ersttrimesterultraschalls (zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen) sollten die Feten auf das Vorliegen schwerer Fehlbildungen untersucht werden⁴². Etwa um 20 (18-22) Schwangerschaftswochen sollte durch einen erfahrenen Untersucher ein Organscreening durchgeführt werden^{1,43}. Eine solche Ultraschalluntersuchung kann durch das Vorhandensein des zweiten Fetus erschwert werden, weshalb ausreichend Zeit eingeplant werden sollte (d.h. ungefähr 45 min). Die Wahrscheinlichkeit von Fehlbildungen ist bei Zwillingsschwangerschaften höher als bei Einlingsschwangerschaften⁴⁴. Die Häufigkeit pro Fetus ist bei dizygoten Zwillingen vermutlich etwa gleich wie bei Einlingen, während diese bei monozygoten Zwillingen 2- bis 3-fach erhöht ist. Bei etwa 1 von 25 dichorialen, 1 von 15 MCDA und in 1 von 6 monoamniotischen Zwillingsschwangerschaften liegt eine angeborene Fehlbildung vor, welche typischerweise nur einen der Zwillinge betrifft^{45,46}. Daher sollte ein Screening auf Fehlbildungen bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften erwogen werden, wobei berücksichtigt werden sollte, dass Auffälligkeiten des Gehirns und des Herzens im dritten Schwangerschaftsdrittel offensichtlicher werden. Anomalien, die gehäuft bei Zwillingsschwangerschaften auftreten sind Neuralrohrdefekte, vordere Bauchwanddefekte, Gesichtspalten, Gehirnanomalien, gastrointestinale Anomalien und Herzfehler. Daher sollte auch eine fetale Echokardiographie entsprechend der ISUOG Empfehlungen⁴⁷ durchgeführt werden und Lateralität, Situs, Vierkammerblick, ventrikuläre Ausflusstrakte und Ansichten des Aortenbogens einschließen. Es ist wesentlich, dass die Schwangeren auch über die Grenzen des Ultraschallscreenings aufgeklärt werden, welche vom Typ der jeweiligen Anomalie abhängen. Ein Fehlbildungsscreening im zweiten Trimester ist deswegen vorteilhaft, weil es die Möglichkeit bietet, Eltern auf die Geburt eines Kindes mit potentiellen Problemen vorzubereiten, ihnen die Option eines Schwangerschaftsabbruchs anzubieten, sie an einem spezialisierten Zentrum zur Geburt vorzustellen und gegebenenfalls eine intrauterine Therapie durchzuführen¹ (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Das Management von Zwillingsschwangerschaften diskordant für fetale Fehlbildungen

- Für fetale Fehlbildungen diskordante Zwillingsschwangerschaften sollten an ein regionales Zentrum für Fetalmedizin überwiesen werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Ein bis zwei Prozent der Zwillingsschwangerschaften weisen eine diskordante Fehlbildung nur eines Feten auf, was zu der Herausforderung der Entscheidung zwischen exspektativem Management oder selektivem Fetozid des betroffenen Zwillinges führt. Selbst bei monozygoten

Zwillingen wird eine Konkordanz von strukturellen Fehlbildungen nur in weniger als 20% der Fälle gefunden. Solche Schwangerschaften sollten an ein regionales fetalmedizinisches Zentrum zur weiteren Betreuung überwiesen werden¹. Monochoriale Zwillinge mit diskordanten strukturellen Anomalien weisen sehr selten diskordante Aneuploidien auf (obwohl nicht unmöglich). In einer solchen Situation ist ein Ultraschall durch einen Experten an einem Tertiären Referenzzentrum mit invasiver fetaler chromosomaler oder genetischer Testung und eine ausführliche Besprechung der wahrscheinlichen Prognose für den betroffenen sowie den normalen Zwilling essentiell. Bei letalen Anomalien oder solchen mit hohem Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, wird bei dichorialen Zwillingen ein konservatives Management bevorzugt, während dies bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften eine Intervention zum Schutz des gesunden Co-Zwillings, gegen nachteilige Folgen eines spontanen intrauterinen Fruchttodes des Anderen, erfordert.

Selektiver Fetozyd bei Zwillingsschwangerschaften

- Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften kann ein selektiver Fetozyd mittels ultraschallgezielter intrakardialer oder intrafunktulärer Injektion von Kaliumchlorid oder Lidocain, bevorzugt im ersten Trimester, durchgeführt werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).
- Wenn die Diagnose erst im zweiten Trimester gestellt wird, können Frauen für einen späten selektiven Abbruch im dritten Trimenon optieren, wenn dies gesetzlich zulässig ist (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Bei monochorialen Zwillingen kann ein selektiver Fetozyd mittels Nabelschnurokklusion, intrafetaler Laserablation oder Radiofrequenzablation erfolgen (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).

Der Zeitpunkt eines selektiven Schwangerschaftsabbruchs bei Zwillingsschwangerschaften beeinflusst das Risiko für eine Fehl- oder Frühgeburt. Dies gilt besonders für Zwillingsschwangerschaften mit diskordanten Fehlbildungen, bei denen ein selektiver Abbruch im zweiten Trimester mit einem höheren Risiko für Fehlgeburt und Frühgeburt verbunden ist, als im ersten Trimester (7% Risiko für Verlust der gesamten Schwangerschaft und 14% Risiko für Frühgeburt vor 32 Schwangerschaftswochen)²⁹. Wenn die Diagnose im zweiten Trimester erstellt wird, könnten Frauen, falls dies gesetzlich zulässig ist, auch für einen Schwangerschaftsabbruch im dritten Trimester optieren, wenn der Eingriff nur noch das Frühgeburtsrisiko, aber kein Fehlgeburtsrisiko mehr für den nicht-betroffenen Feten aufweist. Die Vor- und Nachteile aller Optionen sollten erwogen werden (Frühgeburt, Verlustrate, elterlicher Stress, Verfügbarkeit eines Spezialisten für Fetalmedizin um die Intervention im Falle vorzeitiger Wehen durchzuführen sowie das Risiko für Komplikationen, die mit der jeweiligen Fehlbildung assoziiert sind) (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften kann ein selektiver Fetozyd durch eine ultraschallgezielte intrakardiale oder intrafunktuläre Injektion von Kaliumchlorid oder 1% Lidocain erfolgen. Wenn ein selektiver Abbruch bei einem der Feten eines monochorialen Paares gewünscht wird, ist eine Injektion mit Kaliumchlorid aufgrund des Risikos für den gesunden Co-Zwilling, keine Option. Stattdessen ist eine Nabelschnurokklusion, eine intrafetale Laserablation oder eine Radiofrequenzablation des betroffenen Kindes notwendig^{48,49}. Dies führt zum Versterben des betroffenen Zwillings und schützt den gesunden Zwilling gegen den partiellen Verlust seines zirkulierenden Blutvolumens in den abgestorbenen Zwilling. Die Überlebensrate des Co-Zwillings beträgt ungefähr 80% und das Risiko für vorzeitigen Blasensprung und Frühgeburt vor 32 Schwangerschaftswochen 20%⁴⁹. Das Risiko für neurologische Schäden des überlebenden Co-Zwillings ist im Vergleich zu jenem bei unkomplizierten Schwangerschaften leicht erhöht⁴⁹⁻⁵² (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Screening auf Frühgeburtsrisiko bei Zwillingsschwangerschaften

- Eine Zervixlängenmessung ist die bevorzugte Screeningmethode auf Frühgeburt bei Zwillingen; 25mm ist der am häufigsten verwendete Cut-off im zweiten Trimester (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).

Sowohl spontane als auch iatrogene Frühgeburten kommen bei Zwillingsschwangerschaften häufiger als bei Einlingsschwangerschaften vor². Mehr als die Hälfte aller Zwillinge werden vor 37 Schwangerschaftswochen geboren (60% beziehungsweise 12% der Geburten erfolgen jeweils vor 37 und 32 Schwangerschaftswochen; die Häufigkeit beträgt das 5,4- und 7,6-fache derjenigen bei Einlingsschwangerschaften)². Asymptomatische Frauen, welche im Zweittrimesterultraschall eine kurze Zervix haben, weisen ein erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburten auf^{53,54}. Allerdings ist die Sensitivität der Messung gering und der cut-off der Zervixlänge, welcher ein erhöhtes Risiko definiert, ist kontrovers. Eine Zervixlänge < 25mm mit 18-24 Schwangerschaftswochen stellt bei Zwillingsschwangerschaften einen moderaten Prädiktor für eine Frühgeburt < 34 Wochen, aber nicht < 37 Wochen, dar^{53,54}. Eine Zervixlänge ≤ 20 mm mit 20-24 Schwangerschaftswochen hat sich als genauester Prädiktor für eine Frühgeburt < 32 und < 34 Wochen erwiesen (die gepoolten Sensitivitäten, Spezifitäten und positive und negative Wahrscheinlichkeitsquotienten betragen jeweils 39% und 29%; 96% und 97%; 10,1 und 9,0, sowie 0,64 and 0,74). Eine Zervixlänge ≤ 25 mm mit 20–24 Wochen hatte einen gepoolten positiven Wahrscheinlichkeitsquotient von 9,6 für die Prädiktion einer Frühgeburt < 28 Wochen^{53,54}. Der prädiktive Vorhersagewert der Zervixlänge für das Auftreten einer Frühgeburt war bei symptomatischen Frauen gering^{53,54} (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Zudem besteht keine effektive Strategie zur Vorbeugung einer Frühgeburt bei diesen Frauen. Bettruhe, Progesterontherapie, Arabin-Zervikalpessare oder orale Tokolytika reduzieren das Risiko einer Frühgeburt bei diesen Frauen nicht^{1,55-60}. Allerdings könnte Progesteron das Risiko für die neonatale Morbidität und Mortalität verringern⁵⁵. Derzeit laufende Studien könnten hier in näherer Zukunft Klarheit bringen (**EVIDENZLEVEL: 1+**).

Screening, Diagnose und Management der fetalen Wachstumsrestriktion (FGR)

Diagnostische Kriterien und Untersuchungen für die selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR)

- sFGR wird herkömmlich als Zustand definiert, in welchem ein Fetus ein geschätztes Geburtsgewicht (EFW) < 10. Perzentile aufweist und die interfetale EFW-Differenz > 25% beträgt (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Ein cut-off von 20% Unterschied erscheint akzeptabel, um Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Ausgang zu entdecken (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).

Die Definition, die Überwachung und das Management von FGR sind unter Klinikern uneinheitlich. Wenn beide Feten ein EFW < 10. Perzentile aufweisen, sollten die Feten als small-for-gestational-age bezeichnet werden. Üblicherweise wird der Begriff sFGR für Zwillingsschwangerschaften verwendet, bei denen ein Fetus ein EFW < 10. Perzentile aufweist und die Wachstumsdifferenz > 25% beträgt^{61,62}. Das American College of Obstetricians and Gynecologists betrachtet eine EFW-Differenz von 15-25% als diskordantes fetales Wachstum⁶³. Ein cut-off von 18% für die Diskordanz der Geburtsgewichte war optimal, um einen ungünstigen Verlauf vorherzusagen⁶⁴. Manche Kliniker berücksichtigen die Wachstumsdiskordanz zwischen den Zwillingen nicht (sondern nutzen stattdessen ein EFW < 10. Perzentile des einen Zwillingen). Außerdem variiert der cut-off mit der besten Prädiktion für einen ungünstigen Verlauf vermutlich mit dem Gestationsalter⁶⁵. Ein Diskordanz cut-off von 20% erscheint daher als pragmatische Wahl, um Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Verlauf zu identifizieren (Konsensus der Leitlinien-Autoren). Die EFW-Diskordanz wird mithilfe der folgenden Formel berechnet: ((Gewicht des größeren

Zwillings – Gewicht des kleineren Zwillings) x 100)/ Gewicht des größeren Zwillings
(**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Sobald die Diagnose gestellt wird, sollte eine Suche nach der Ursache erfolgen⁶². Die Ursachenabklärung sollte einen detaillierten Fehlbildungsschall und ein Screening auf Virusinfektionen (Zytomegalie, Röteln, Toxoplasmose) einschließen. Eine Amniozentese kann ebenfalls notwendig sein, um Chromosomenanomalien als Ursache für die FGR auszuschließen⁶². Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften entsteht eine sFGR vor allem aufgrund einer ungleichen Verteilung der placentaren Versorgungsgebiete und -gefäße⁶⁶ (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Screening auf FGR bei Zwillingsschwangerschaften

- Die Kombination aus Kopf-, Abdomen- und Femur-Messungen ist am besten geeignet um das EFW zu schätzen (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).
- Bei einer Wachstumsdifferenz $\geq 25\%$ sollte eine Überweisung an ein tertiäres Referenzzentrum erfolgen (**GOOD PRACTICE POINT**)

Die Einschätzung des EFW mittels Ultraschalls ist bei Zwillingsschwangerschaften weniger akkurat als bei Einlingsschwangerschaften⁶⁷. EFW-Kurven, welche eine Kombination aus Kopf-, Abdomen- und Femur-Messungen verwenden liefern die besten Ergebnisse sowohl bei Einlings- als auch bei Zwillingsschwangerschaften⁶⁷. Gegenwärtig werden die gleichen Referenzkurven zur Überwachung von Zwillingsschwangerschaften und Einlingsschwangerschaften verwendet. Bei Zwillingsschwangerschaften nimmt jedoch das fetale Wachstum ab, besonders im dritten Trimester⁶⁸. Dies ist besonders bei MCDA Schwangerschaften zu beobachten. Daraus lässt sich ableiten, dass zur Dokumentation und Überwachung des Wachstums von Zwillingsschwangerschaften spezifische Zwillingswachstumskurven eingesetzt werden sollten. Dennoch wird der Einsatz spezifischer Zwillingswachstumskurven kontrovers diskutiert, da die Sorge besteht, dass das verminderte Wachstum im dritten Trimester, welches bei den meisten Zwillingsschwangerschaften beobachtet werden kann, durch ein gewisses Maß an Plazentainsuffizienz verursacht sein könnte und daher eine engmaschige Überwachung notwendig macht (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Eine EFW Diskordanz bei Zwillingen ist mit einem signifikanten Risiko für perinatalen Tod assoziiert⁶⁹. Die Hazard-Ratio für das Risiko eines Verlusts der gesamten Zwillingsschwangerschaft wurde bei einer Wachstumsdiskordanz $\geq 25\%$ mit 7,3 angegeben. Gemäß der National Institute for Health and Care Excellence Guidance sollte ab 20 Schwangerschaftswochen die Wachstumsdifferenz bei jeder Ultraschalluntersuchung berechnet und dokumentiert werden. Sollte diese Diskordanz 25% oder mehr erreichen, sollte eine Überweisung an ein tertiäres Referenzzentrum zur Evaluierung, intensiven Überwachung einschließlich Doppler und wo erforderlich zur Geburtsplanung erfolgen (**EVIDENZLEVEL: 2++**)

Klassifikation von monochorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR

- Die Klassifikation der sFGR beruht bei monochorialen Zwillingen auf dem Muster der enddiastolischen Geschwindigkeit im Umbilikalarteriendoppler (**GOOD PRACTICE POINT**).

Die Klassifikation der sFGR beruht auf dem Muster der enddiastolischen Geschwindigkeit in der Umbilikalarterie (*Abbildung 4*)⁷⁰. Bei Typ I weist die umbilikalarterielle Dopplerwellenform einen positiven enddiastolischen Fluss auf. Bei Typ II zeigt sich ein abwesender oder negativer enddiastolischer Fluss (AREDF). Bei Typ III liegt ein zyklisch/intermittierendes Muster eines AREDF vor. Die Überlebensrate bei Typ I-sFGR ist höher als 90% (*intrauterine* Mortalitätsraten von bis zu 4%). Typ II-sFGR ist mit einem hohen Risiko eines IUD des wachstumsretardierten

Zwillings und/oder extremer Frühgeburt mit assoziierter neurologischer Entwicklungsverzögerung assoziiert, wenn der andere Fetus überlebt (IUD eines der Kinder in bis zu 29% und Risiko für neurologische Schäden in bis zu 15% der Fälle, welche vor 30 Schwangerschaftswochen geboren werden). Typ III-sFGR ist mit einem Risiko von 10-20% für das plötzliche, unvorhersehbare Versterben des wachstumsretardierten Feten assoziiert, selbst bei stabilen Ultraschallverhältnissen. Weiterhin besteht eine hohe assoziierte Rate an neurologischer Morbidität (bis zu 20%) des überlebenden größeren Zwillings^{61,71} (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Management von Zwillingsschwangerschaften mit sFGR

- Bei dichorialen Schwangerschaften sollte die sFGR wie bei wachstumsretardierten Einlingen überwacht werden (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Es gibt nur begrenzt Evidenz, um Empfehlungen für das Management von monochorialen Zwillingen mit sFGR abgeben zu können (**GOOD PRACTICE POINT**).

Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR sollte der Zeitpunkt der Entbindung auf einer Risiko-Nutzen-Analyse basieren und, nach geburtshilflich-neonatologischer Beratung, auf den Wünschen der Eltern beruhen. Da diese Zwillinge getrennte Zirkulationen aufweisen, kann die Schwangerschaft wie eine wachstumsretardierte Einlingsschwangerschaft, unter Überwachung auf fortschreitende Verschlechterung der Doppler der Umbilikalarterien, der MCA und des DV, sowie des biophysikalischen Profils, geführt werden. Solche Schwangerschaften sollten in einem spezialisierten Zentrum mit relevanter Expertise überwacht werden. Es gibt nur begrenzt Evidenz, um Empfehlungen für das Management von monochorialen Zwillingen mit sFGR abgeben zu können. Mögliche Optionen sind: konservatives Management gefolgt von vorzeitiger Entbindung; Laserablation; oder Nabelschnurokklusion des wachstumsretardierten Zwillings (um den Co-Zwilling zu schützen)⁷² (**EVIDENZLEVEL: 2-**).

Verlaufskontrollen bei Zwillingsschwangerschaften mit sFGR

- Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR sollten, je nach Schweregrad, etwa alle zwei Wochen fetale Doppleruntersuchungen durchgeführt werden. Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR sollten fetale Doppleruntersuchungen mindestens wöchentlich erfolgen (**GOOD PRACTICE POINT**).

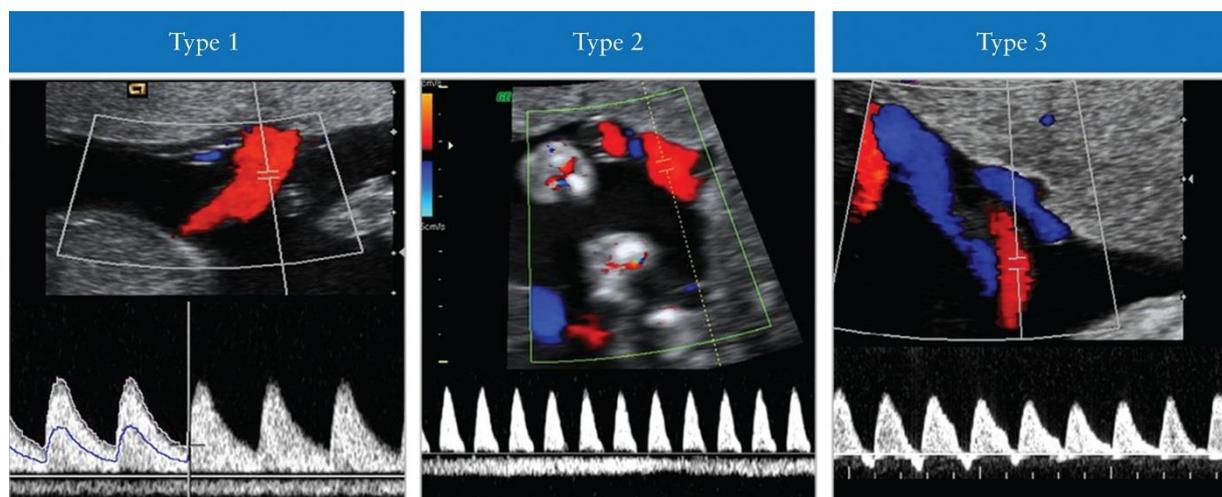


Abbildung 4: Klassifikation der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Bei Typ I weist die Wellenform der Umbilikalarterie einen positiven enddiastolischen Fluss auf, während bei Typ II ein abwesender oder reverser

enddiastolischer Fluss vorliegt (AREDF). Bei Typ III liegt ein zyklisch / intermittierendes AREDF Muster vor.

- Im Falle eines substantiellen Risikos für das fetale Versterben eines der Zwillinge vor 26 Schwangerschaftswochen kann ein selektiver Schwangerschaftsabbruch erwogen werden (**GRADE OF RECOMMENDATION: D**).

Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR sollte das fetale Wachstum mindestens alle 2 Wochen und die fetalen Doppler (Umbilicalarterie und MCA) zumindest wöchentlich untersucht werden. Wenn der Doppler der A. umbilicalis auffällig wird, sollte der DV Blutfluss untersucht werden. Das Ziel des Managements dieser Schwangerschaften liegt einerseits in der Prolongation der Schwangerschaft, bis zumindest die Lebensfähigkeit erreicht wird, während gleichzeitig ein singulärer Fruchttod vermieden werden soll, der für den überlebenden Co-Zwilling schwerwiegende Folgen haben kann. Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR können Folgeuntersuchungen etwas weniger häufig erfolgen, da eine Entbindung vor 32-34 Wochen üblicherweise nicht empfohlen wird.

In Fällen, bei denen die Doppleruntersuchungen darauf schließen lassen, dass ein erhebliches Risiko für den fetalen Tod eines Zwillinges vor Erreichen von 26 Schwangerschaftswochen besteht, sollte die Möglichkeit eines selektiven Schwangerschaftsabbruchs in Erwägung gezogen werden, um den zeitgerecht wachsenden Feten vor schweren Schäden durch ein intrauterines Versterben des kleineren Zwillinges zu schützen. Die Betreuung dieser Fälle ist komplex und sollte durch ein fetalmedizinisches tertiäres Referenzzentrum koordiniert werden⁷² (**EVIDENCE LEVEL: 2-**).

Die Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt sollte basierend auf der Evaluierung des fetalen Wohlbefindens, des Intervall-Wachstums, des biophysikalischen Profils, der DV Wellenform und/oder, wenn verfügbar, der computergestützten Cardiokographie (Oxford-CTG), getroffen werden. Außerdem ist die Inzidenz von schweren zerebralen Schäden bei monochorialen Zwillingen mit sFGR etwa 10% und ist mit einem auffälligem Doppler der A. umbilicalis, singulärem IUD und niedrigem Gestationsalter bei Geburt assoziiert⁷³. Interessanterweise ist das Risiko für die neonatale Morbidität (38% vs. 19%), insbesondere jedoch für ein respiratorisches Distress-Syndrom (32% vs. 6%) und für cerebrale Läsionen, für den größeren höher als für den kleineren Zwilling⁷⁴ (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Management des überlebenden Zwillinges nach Fruchttod des Co-Zwillinges

- Wenn bei einer Zwillingsschwangerschaft ein singulärer Fruchttod auftritt, sollte die Schwangere an ein tertiäres Referenzzentrum mit relevanter Expertise überwiesen werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Nach einem singulären IUD werden jeweils bei monochorialen bzw. dichorialen Schwangerschaften folgende Komplikationen gefunden⁷⁵⁻⁷⁷:

- Tod des Co-Zwillinges: 15% und 3%.
- Frühgeburt: 68% und 54%.
- Auffällige postnatale kraniale Bildgebung des überlebenden Co-Zwillinges: 34% und 16%.
- Neurologische Entwicklungsstörung des überlebenden Co-Zwillinges: 26% und 2% (**EVIDENZLEVEL: 2++**).

Wenn ein monochorialer Zwilling intrauterin verstirbt, kann der überlebende Zwilling einen Teil seines zirkulierenden Volumens an den gestorbenen Zwilling verlieren, was potentiell zu einer schwerwiegenden Hypotonie des Überlebenden führt. Dies kann zur Hypoperfusion des

Gehirns und anderer Organe führen, was eine Gehirnschädigung oder den Tod zur Folge haben kann (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Sollte ein singulärer IUD bei einer monochorialen Zwillingsschwangerschaft auftreten, sollte die Schwangere in einem tertiären Referenzzentrum mit entsprechender Erfahrung betreut werden. Dies sollte die Evaluierung fetaler Doppler, insbesondere der MCA-PSV, einschließen, um nach Hinweisen auf eine fetale Anämie des überlebenden Zwillings zu suchen. Meist ist ein konservatives Management (d.h. die Fortsetzung der Schwangerschaft) die sinnvollste Maßnahme. Eine rasche Entbindung ist in der Regel nicht indiziert, denn wenn eine neurologische Schädigung des überlebenden Zwillings auftritt, so ist diese zum Zeitpunkt der Diagnose des Fruchttods meistens bereits eingetreten. Wenn die Schwangerschaft am Termin ist, ist eine zeitnahe Entbindung sinnvoll, während in der Frühgeburt meist die Prolongation der Schwangerschaft für den überlebenden Zwillling (zur Erlangung weiterer Reife) empfohlen wird. Eine ausführliche Beratung der Eltern ist notwendig. Dabei sollte eine Erläuterung des Risikos einer signifikanten Langzeitmorbidity (neurologischer oder sonstiger Art) des überlebenden Kindes erfolgen, aber auch darüber informiert werden, dass die Schäden möglicherweise bereits eingetreten sind und daher eine rasche Entbindung zu spät kommt, um diesen Schäden vorzubeugen. Kurzfristig sollte der überlebende Zwillling auf Hinweiszeichen einer fetalen Kompromittierung mittels CTG oder MCA-Doppler, zur Evaluierung einer fetalen Anämie, untersucht werden⁷⁸. Wenn ein konservatives Management gewählt wird, sollte alle 2-4 Wochen eine fetale Biometrie und eine Untersuchung der umbilikalen und MCA-Doppler geplant werden und die Entbindung sollte mit 34-36 Schwangerschaftswochen, nach Verabreichung einer Lungenreifungsinduktion, erfolgen. Wenn die MCA-PSV innerhalb der ersten Tage unauffällig ist, wird eine spätere fetale Anämie wahrscheinlich nicht auftreten. Das fetale Gehirn sollte rund 4-6 Wochen nach dem Tod des Co-Zwillings auf Hinweiszeichen einer zerebralen Schädigung untersucht werden. Bei Fällen mit hochgradigem Verdacht einer schweren neurologischen Schädigung des überlebenden Co-Zwillings kann ein Spätabbruch der Schwangerschaft als Option in Erwägung gezogen werden. Eine entwicklungsneurologische Untersuchung des überlebenden Zwillings im Alter von 2 Jahren sollte empfohlen werden. Es gibt einige Berichte über intrauterine Transfusionen von anämischen überlebenden Co-Zwillingen, aber ob dies einer neurologischen Langzeitmorbidity vorbeugt, ist unbekannt⁷⁹⁻⁸¹ (**EVIDENZLEVEL: 3**).

SPEZIFISCHE KOMPLIKATIONEN MONOCHORIALER ZWILLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Komplikationen, welche ausschließlich bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften vorkommen, sind das TTTS, TAPS und die TRAP Sequenz, monoamniotische Schwangerschaften und Siamesische Zwillinge.

Screening, Diagnose, Staging und Management des TTTS

Bis zu ein Drittel aller Zwillingsschwangerschaften sind monochorial. Bei nahezu allen monochorialen Zwillingen enthält die Plazenta vaskuläre Anastomosen, welche die beiden fetalen Zirkulationen verbinden. Die Angioarchitektur dieser vaskulären Anastomosen determiniert das Risikoprofil. Monochoriale Zwillinge haben ein Risiko für die Entwicklung eines TTTS, wenn ein Ungleichgewicht der Hämodynamik und der Fruchtwassermengen vorliegt⁸²⁻⁸⁵. Die Diagnose eines TTTS erfordert das Vorliegen einer signifikanten Fruchtwasserimbalance. Der 'Donor'-Zwillling zeigt ein tiefstes vertikales Fruchtwasserdepot (deepest vertical pocket, DVP) < 2cm (Oligohydramnion) und der 'Rezipient' Zwillling ein DVP > 8cm (Polyhydramnion). In Europa wird die Diagnose Polyhydramnion dann gestellt, wenn das DVP ≤ 20 Schwangerschaftswochen ≥ 8 cm und nach 20 Schwangerschaftswochen ≥ 10cm beträgt. Häufig wird auch eine Größendiskordanz gefunden, die jedoch nicht essentiell für die Diagnose ist. Ein TTTS betrifft 10-15% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften und ist

mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität assoziiert; unbehandelt führt es in bis zu 90% zum fetalen Versterben und bei Überlebenden zu einer Morbidität von über 50%^{84,85}. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht es hingegen, mittels fetoskopischer Laserablation zu intervenieren, was die Prognose signifikant verbessert. Eine Laserbehandlung dieser Schwangerschaften resultiert in 60-70% im Überleben beider Kinder und in 80-90% im Überleben zumindest eines Zwillingss⁸⁵⁻⁸⁷.

Stadieneinteilung des TTTS

- Obwohl das Quintero-Staging nicht immer genau das Outcome oder den chronologischen Verlauf eines TTTS vorhersagen kann, bleibt es das Klassifikationssystem der Wahl (**GOOD PRACTICE POINT**)

Gegenwärtig wird das TTTS mittels des Quintero-Stagingsystems klassifiziert (*Tabelle 1*)^{82,83}. Die Validität des Quintero-Stagings des TTTS wird jedoch diskutiert. Es wurde beobachtet, dass das Stadium I nicht notwendigerweise mit dem besten Outcome assoziiert ist. Beispielsweise können manche Rezipienten bei Schwangerschaften mit Stadium I ein gewisses Maß an kardialer Dysfunktion aufweisen⁸⁸⁻⁹⁰. Ein anderer Kritikpunkt ist, dass es keine chronologische Reihenfolge einer Verschlechterung repräsentiert; beispielsweise kann ein Stadium I zu einem Stadium V werden, ohne die Stadien II, III und IV zu durchlaufen, und es kann das Überleben nach Behandlung nicht gut vorhersagen. Während die Inkorporation zusätzlicher kardiovaskulärer Parameter, unabhängig vom Quintero-Staging, weitere Erkrankungseigenschaften stratifiziert, können diese die Prädiktion des Outcomes nach Behandlung nicht verbessern. Daher bleibt das Quintero-Stagingsystem das meistgenutzte in der Klassifikation von Zwillingsschwangerschaften mit TTTS (**EVIDENZLEVEL: 2+**)

Tabelle 1: Quintero-Stagingsystem⁸²

Stadium	Klassifikation
I	<i>Polyhydramnion-Oligohydramnion Sequenz: DVP > 8cm beim Rezipienten und DVP < 2cm beim Donor</i>
II	<i>Harnblase des Donors im Ultraschall nicht darstellbar</i>
III	<i>Fehlender oder negativer umbilikal-arterieller diastolischer Fluss, reverser Ductus venosus A-Wellen Fluss, pulsatiler umbilikal-venöser Fluss bei einem der Zwillinge</i>
IV	<i>Hydrops bei einem oder beiden Zwillingen</i>
V	<i>Tod eines oder beider Zwillinge</i>

DVP, tiefstes vertikales Fruchtwasserdepot

Screening auf TTTS

- Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften sollte das Screening auf TTTS bereits ab 16 Schwangerschaftswochen beginnen und ab dann in 2-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Das Monitoring von monochorialen Zwillingsschwangerschaften für die Entwicklung eines TTTS sollte mit einer Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt 16 Schwangerschaftswochen beginnen; Ultraschalluntersuchungen sollten anschließend alle 2 Wochen durchgeführt werden. Bei jeder Untersuchung soll auf das Vorliegen einer Membranfaltung (membrane folding) geachtet werden und das DVP des Fruchtwassers beider Feten gemessen werden. Sollten signifikante Unterschiede in den DVP existieren oder eine Membranfaltung vorliegen, sollten häufigere Kontrollen erfolgen. Ein TTTS ist bei MCMA Zwillingsschwangerschaften im

Vergleich zu MCDA Schwangerschaften viel seltener; hier sind die diagnostischen Merkmale ein Polyhydramnion in der gemeinsamen Amnionhöhle und diskordante Blasenfüllungen.

Prognose für monochoriale Zwillingschwangerschaften mit Fruchtwasserdiskordanz

- Monochoriale Zwillingschwangerschaften mit unkomplizierter Fruchtwasserdiskordanz können auf wöchentlicher Basis kontrolliert werden, um die Progression zu einem TTTS auszuschließen (**GOOD PRACTICE POINT**).

Monochoriale Zwillingschwangerschaften mit einer Fruchtwasserdiskordanz zwischen den Zwillingen, welche nicht die 8cm/2cm Kriterien erfüllt (mit anderen Worten, die innerhalb des Normalbereichs liegt), und die normale A. umbilicalis Dopplermessungen haben, sind mit einem günstigen Outcome (93% Gesamtüberleben) und einem niedrigen Risiko (14%) für eine Progression zu einem schweren TTTS vergesellschaftet⁹¹⁻⁹³. Dennoch ist es gängige Praxis, diese Schwangerschaften wöchentlich zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Progression zum TTTS eintritt (**EVIDENZLEVEL: 2+**).

Behandlung des TTTS

- Die Laserablation stellt die Therapie der Wahl für das TTTS Quintero Stadium II und darüber dar (**EMPFEHLUNGSGRAD: A**).
- Bei einem Quintero Stadium I kann ein konservatives Management mit engmaschiger Überwachung erwogen werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: B**).
- Wenn eine Laserbehandlung nicht verfügbar ist, sind nach 26 Schwangerschaftswochen serielle Amniondrainagen eine akzeptable Alternative (**EMPFEHLUNGSGRAD: A**).

Ein TTTS vor 26 Schwangerschaftswochen wird am besten mittels Laserablation behandelt, da die verfügbare Evidenz daraufhin deutet, dass dies zu besseren Outcomes als die Amniondrainage oder die Septostomie führt⁸⁵ (**EVIDENZLEVEL: 1+**). Es wird allgemein anerkannt, dass die Quintero Stadien II und höher einer Behandlung bedürfen und viele Zentren werden ein Quintero Stadium I konservativ behandeln. Wenn jedoch die Expertise für Laserablationen nicht verfügbar ist, kann nach 26 Schwangerschaftswochen eine Amniondrainage als akzeptable Alternative angesehen werden⁸⁵. Die Evidenz legt jedoch nahe, dass die Laserablation in jedem Fall die beste Therapieform für ein TTTS ist, unabhängig davon, ob es früh (vor 16 Wochen) oder spät (nach 26 Schwangerschaftswochen) diagnostiziert wird^{93,94}. Sowohl das konservative Management mit engmaschiger Überwachung als auch die Laserbehandlung werden, bis zum Vorliegen der Ergebnisse einer randomisierten Studie, in welcher das konservative Management mit Lasertherapie verglichen wird, im Stadium I des TTTS als sinnvolle Optionen angesehen. Wird für das Quintero Stadium I ein konservatives Management gewählt, gelten ein zunehmendes Polyhydramnion, maternale Beschwerden und eine Verkürzung der Zervixlänge als 'Rettungs'-Kriterien, die die Notwendigkeit der fetoskopischen Lasertherapie signalisieren. Ein systematischer Review des Managements von Schwangerschaften mit Stadium I TTTS fand, dass das Gesamtüberleben für jene mit Lasertherapie oder konservativem Management (85% und 86%) vergleichbar war, jedoch für die Amniondrainage etwas niedriger (77%) lag⁹⁵ (**EVIDENZLEVEL: 2-**).

Nach Lasertherapie beträgt die Wiederholungsrate für ein TTTS bis zu 14%, was wahrscheinlich auf Anastomosen beruht, welche im Rahmen der initialen Laserbehandlung übersehen wurden⁹⁶ (**EVIDENZLEVEL:2-**).

Das Risiko für ein wiederholtes TTTS und das Auftreten einer TAPS, kann durch die Anwendung der Solomon-Technik (äquatoriale Laserdichorionisierung) im Vergleich mit der hoch selektiven Technik reduziert werden^{86,87} (**EVIDENZLEVEL: 1+**).

Eine weitere Option für das Management des schweren TTTS ist der selektive Schwangerschaftsabbruch unter Anwendung bipolarer Diathermie, Laserkoagulation oder RFA einer der Nabelschnüre. Dies bedeutet, dass der betreffende Fetus in der Hoffnung geopfert wird, dass der andere Zwilling vor Tod oder Gehirnschäden geschützt wird. Selten optieren Eltern auch für einen Abbruch der gesamten Schwangerschaft.

Nachsorge und optimaler Einbindungszeitpunkt für Zwillingsschwangerschaften mit TTTS

- Eine gängige Praxis ist wöchentlicher Ultraschall für die ersten 2 Wochen nach Lasertherapie und diesen bei Nachweis der Resolution der Symptome auf die jeweils übernächste Woche zu reduzieren (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Im Falle des Versterbens eines Fetus (nach Laser), sollte eine Bildgebung des Gehirns 4-6 Wochen später erwogen werden und es sollte eine neurologische Evaluierung im Alter von 2 Jahren erfolgen (**GOOD PRACTICE POINT**).

Zur Häufigkeit von Nachkontrollen nach Behandlung eines TTTS liegt keine klare Evidenz vor. Jedoch sollte die Therapie in einer Normalisierung der Fruchtwassermengen innerhalb von 14 Tagen resultieren⁹⁷. Eine kardiale Dysfunktion normalisiert sich beim Rezipienten im Allgemeinen innerhalb von 1 Monat, während der Donor nur eine kurzfristige Verschlechterung der Herzfunktion zeigt⁹⁸ (**EVIDENZLEVEL: 2+**). Es ist gängige Praxis während der ersten 2 Wochen nach Behandlung wöchentliche Kontrollen durchzuführen, welche bei rückläufigen Erkrankungszeichen dann auf Kontrollen alle zwei Wochen reduziert werden können. Die Ultraschallkontrollen sollten eine Untersuchung des DVP, der Biometrie (alle 2 Wochen), der Doppler der Umbilikalarterien, der MCA (PSV) und des DV beider Feten enthalten. Jedoch werden 8% aller Zwillinge, sowohl Rezipienten- als auch Donor-Feten, im Alter von 10 Jahren eine Pulmonalarterienstenose aufweisen⁹⁹ und 4% der Überlebenden erleiden eine vorgeburtliche Gehirnschädigung¹⁰⁰ (**EVIDENZLEVEL: 3**). Es sollte eine detaillierte Untersuchung des Gehirns, des Herzens und der Extremitäten (Risiko der Amputation nach Thromben oder Amnionsträngen) erfolgen. Funktionelle Herzprobleme und antenatale Zerebralläsionen werden gelegentlich erst im dritten Trimester offensichtlich. Manche Zentren für Fetalmedizin bieten für überlebende Feten nach Laserbehandlung eine Magnetresonanztomographie (MRT) des fetalen Gehirns mit 30 Schwangerschaftswochen an, um Gehirnanomalien, wie Migrations- oder Proliferationsstörungen, zu erkennen. Die Evidenz für diese Maßnahme ist jedoch begrenzt und die Spezifität der Diagnostik und die Bedeutung für das neurologische Langzeitoutcome sind unklar¹⁰¹. Auch die Evidenz zum optimalen Zeitpunkt und Modus der Geburt bei monochorialen Zwillingen nach Lasertherapie ist begrenzt, wobei ein allgemeiner Konsens dahingehend besteht, die Geburt bei 34 Schwangerschaftswochen, nach vorheriger Verabreichung einer Lungenreifung, durchzuführen¹⁰². Andererseits erscheint es ebenso vernünftig, in diesen Fällen dieselbe Strategie wie für alle monochorialen Zwillinge anzuwenden, also bei Vorliegen persistierender Auffälligkeiten die Geburt ab 34 Schwangerschaftswochen, und bei Abwesenheit von Symptomen bis 37 Schwangerschaftswochen durchzuführen. Der optimale Geburtsmodus nach Lasertherapie wurde bisher nicht untersucht.

Zwillingsschwangerschaften nach Lasertherapie bei TTTS sollten weiterhin als Risikoschwangerschaften für einen ungünstigen Ausgang betrachtet werden, auch wenn sich die Fruchtwassermengen normalisiert haben (**EVIDENZLEVEL: 2-**). Bei Schwangerschaften mit Versterben eines Kindes (nach der Lasertherapie) sollte eine Bildgebung des Gehirns 4-6 Wochen nach dem Ereignis erwogen werden und eine entwicklungsneurologische Untersuchung im Alter von 2-3 Jahren, erfolgen.

Risiko für Gehirnanomalien und neurologische Entwicklungsverzögerung bei Zwillingsschwangerschaften mit TTTS

Monochoriale Zwillingsschwangerschaften mit TTTS, singulärem IUD, sFGR oder TAPS weisen ein erhöhtes Risiko für Gehirnanomalien sowie eine neurologische Entwicklungsverzögerung auf^{73,103-105}. Bei Schwangerschaften mit TTTS wurden zerebrale Auffälligkeiten bei jenen mit Laserkoagulation in 5%, bei jenen mit seriellen Amniondrainagen in 14% und bei jenen mit konservativem Vorgehen in 21% berichtet¹⁰⁴ (**EVIDENZLEVEL: 2**). Sowohl der Donor als auch der Rezipient unterliegen einem erhöhten Risiko für ischämische oder hämorrhagische Läsionen¹⁰⁴. Bei einem medianen Alter von 34 Monaten nach Laserbehandlung wegen eines TTTS weisen 7% der Kinder eine schwerwiegende neurologische Auffälligkeit auf^{106,107} (**EVIDENZLEVEL: 2**). Das entwicklungsneurologische Outcome mit 6 Jahren ist vergleichbar dem mit 2 Jahren und 10 Monaten. Hiervon hatten 9% der Kinder eine schwerwiegende neurologische Entwicklungsverzögerung¹⁰⁸ (**EVIDENZLEVEL: 2**).

Screening, Diagnose und Management der Twin Anemia–Polycythemia Sequence (TAPS)

- Die pränatale Diagnose einer TAPS basiert auf dem Befund von diskordanten MCA-Dopplerauffälligkeiten (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**)
- Es gibt nur wenig Evidenz für das Outcome und das optimale Management von TAPS; daher sollten Behandlungsoptionen individualisiert und mit den Eltern diskutiert werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Das Verständnis des natürlichen Verlaufs und der fetalen und neonatalen Implikationen von TAPS bei monochorialen Zwillingen steht erst am Beginn. Auch müssen die optimale Behandlung, Kontrollintervalle und Überwachungsmethoden erst noch entwickelt werden. Die Inzidenz eines spontanen TAPS bei MCDA Zwillingen beträgt bis zu 5%. Allerdings kann es bis zu 13% der Fälle von TTTS nach Laserablationen komplizieren⁹⁶. Es wird angenommen, dass das TAPS auf dem Vorhandensein winziger arteriovenöser Anastomosen (<1mm) beruht, über welche eine langsame Transfusion von Blut vom Donor zum Rezipienten ermöglicht wird, die zu stark diskordanten Hämoglobinkonzentrationen bei der Geburt führt (**EVIDENZLEVEL: 3**). Die postnatale Diagnose von TAPS beruht auf dem Vorliegen einer chronischen Anämie (inklusive Retikulozytose) des Donors und einer Polyzythämie des Rezipienten. Als Diagnosekriterien dienen eine Hämoglobindifferenz von 8 g/dl zwischen den Kindern und zusätzlich entweder eine Retikulozytenzahl über 1,7 oder der Nachweis kleiner vaskulärer Anastomosen (< 1 mm) in der Plazenta^{109,110}. Die pränatale Diagnose von TAPS basiert auf dem Nachweis diskordanter MCA-Dopplerauffälligkeiten, mit MCA-PSV > 1,5 'multiples of the median' (MoM) des Donors, als Zeichen einer fetalen Anämie, und einer MCA-PSV < 1,0 MoM des Rezipienten, als Hinweis auf eine Polyzythämie. Als zusätzliche Ultraschallzeichen gelten Unterschiede der plazentaren Echogenität und Dicke, mit einem hellen, dicken Bereich des Donors und einem echoarmen, dünnen Bereich des Rezipienten. Der polyzythämische Zwilling kann auch ein 'Sternenhimmel'-Aussehen der Leber aufweisen, was auf eine verringerte Echogenität des Leberparenchyms bei erhöhter Echogenität der portalen Venolenwände zurückzuführen ist. Die Klassifikation der antenatalen und postnatalen Schweregrade ist in *Tabelle 2* dargestellt^{109,110} (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Das Outcome von Zwillingsschwangerschaften mit TAPS ist variabel. Ein schweres TAPS kann zu einem IUD beider Kinder führen. Am anderen Ende des Spektrums kann ein mildes TAPS in der Geburt von zwei gesunden Neugeborenen resultieren (bis auf eine signifikante Hämoglobindifferenz zwischen beiden). Es scheint so zu sein, dass die wesentliche neonatale Morbidität in der (transfusionspflichtigen) Anämie und der Polyzythämie (potentiell partiell austauschtransfusionspflichtig) besteht¹¹¹. Dennoch wurden auch Fälle mit schweren zerebralen Schäden bei Neugeborenen mit TAPS beobachtet¹¹². Die aktuelle Datenlage lässt darauf schließen, dass bei monochorialen Zwillingen mit TAPS das Risiko für eine

neurologische Entwicklungsverzögerung erhöht (20%) ist¹¹³. Daher werden eine Bildgebung des Gehirns im dritten Trimester, und eine entwicklungsneurologische Untersuchung im Alter von 2 Jahren, empfohlen (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Die Behandlungsoptionen sind abhängig vom Gestationsalter bei Diagnose, von den Wünschen der Eltern, dem Schweregrad der Erkrankung und der technischen Durchführbarkeit einer intrauterinen Therapie. Daher sollte das Management von Zwillingsschwangerschaften mit TAPS individualisiert werden. Zu den häufigsten Optionen zählen ein konservatives Management, eine frühzeitige Entbindung, die Laserablation oder die intrauterine Bluttransfusion (IUT) für den anämischen Zwilling, oder die Kombination aus IUT für den anämischen Zwilling, mit partieller Austauschtransfusion und Dilution des Blutes des polyzythämischen Zwillings¹¹⁴. Um auf TAPS zu screenen, sollte die MCA-PSV beider Feten ab 20 Wochen gemessen werden; dies sollte auch bei allen Fällen, welche wegen eines TTTS behandelt wurden, im Rahmen der Verlaufskontrollen erfolgen. Zur Prävention eines TAPS bietet die modifizierte Technik der fetoskopischen Laserablation den besten Weg, um einer Morbidität vorzubeugen^{97,115} (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Table 2: Antenatale und postnatale Stadieneinteilung der Twin-Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)^{109,110}

Stadium	Antenatales Staging	Postnatales Staging Interfetale Hb-Differenz (g/dL)
1	MCA-PSV Donor >1.5 MoM und Rezipient <1.0 MoM, <u>ohne</u> sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung	>8.0
2	MCA-PSV Donor >1.7 MoM und Rezipient <0.8 MoM, <u>ohne</u> sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung	>11.0
3	wie Stadium 1 oder 2, <u>mit</u> kardialer Kompromittierung des Donors (AREDF in der A. umb., pulsatile V. umb., DV erhöht oder A-Welle negativ)	>14.0
4	Hydrops des Donors	>17.0
5	Fruchttod eines oder beider Feten nach vorangegangenen TAPS	>20.0

AREDF, absent or reversed end-diastolic flow; DV, Ductus venosus; Hb, Hämoglobin; MCA, mittlere Cerebral Arterie; MoM, Multiple des Medianwertes; PI, Pulsatilitäts Index; PSV, Peak Systolic Velocity; UA, Umbilical Arterie; UV, Umbilical Vene.

Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence

- Die Überlebenschancen des Pump-Zwillings können durch den Einsatz minimal invasiver Techniken (z.B. Nabelschnurkoagulation, Nabelschnurligatur, Photokoagulation der Anastomosen sowie intrafetale Methoden), bevorzugt vor 16 Wochen, erhöht werden (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).

Die TRAP-Sequenz ist eine seltene Komplikation monochorialer Zwillingsschwangerschaften (1% der monochorialen Schwangerschaften und 1:35.000 Schwangerschaften insgesamt). Sie wird durch das Vorhandensein eines TRAP oder einer akardialen Masse charakterisiert, welche von einem offensichtlich normalen (Pump-) Zwilling perfundiert wird (*Abbildung 5*)¹¹⁶. Die Perfusion erfolgt retrograd über arterio-arterielle Anastomosen, meist durch eine gemeinsame Nabelschnuransatzstelle¹¹⁷. Dieses charakteristische vaskuläre Arrangement

prädisponiert zu einer hyperdynamen Zirkulation und einem progressiven high-output Herzversagen des Pump-Zwillings¹¹⁷. Das Risiko des Versterbens des Pump-Zwillings vor 18 Schwangerschaftswochen beträgt bei einer TRAP-Sequenz mit konservativem Management bis zu 30%¹¹⁸ (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Verschiedene minimalinvasive Techniken, wie die Nabelschnurkoagulation, die Nabelschnurligatur, die Photokoagulation der Anastomosen, wie auch intrafetale Methoden, wie RFA und die intrafetale Lasertherapie können durchgeführt werden, um dem Versterben des Pump-Zwillings vorzubeugen (*Abbildung 5*)¹¹⁹. Die Überlebensrate des Pump-Zwillings, bei Anwendung dieser Behandlungsmodalitäten, beträgt ungefähr 80%. Schwangerschaften mit TRAP-Sequenz werden üblicherweise seriell überwacht, mit dem Ziel, eine intrauterine Therapie durchzuführen, wenn die Herzbelastung des Pump-Zwillings evident wird oder eine Erhöhung der Perfusion (inklusive eines Polyhydramnions) und ein Wachstum der TRAP-Masse auftreten¹¹⁹. Daher sind eine sorgfältige Überwachung und Ultraschallkontrollen in einem tertiären Referenzzentrum indiziert. Allerdings können auch engmaschige Kontrollen mit Ultraschall und Doppler ein plötzliches Versterben nicht sicher verhindern. Wenn eine Behandlung notwendig ist, sollte diese vorzugsweise vor 16 Wochen durchgeführt werden¹²⁰. Die Häufigkeit von Frühgeburten vor 32 Schwangerschaftswochen liegt bei ungefähr 10%¹²⁰. Neuere Daten lassen darauf schließen, dass eine inverse Relation zwischen dem Gestationsalter bei der Behandlung und dem Schwangerschaftsalter bei Geburt besteht. Daher könnte die Überlebenshäufigkeit durch eine elektive Intervention mit 12-14 Wochen verbessert werden¹²¹. Dennoch ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass diese Daten aus Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen stammen, weshalb die fetalen Verlustraten nach frühen Eingriffen nicht mit jenen späterer Interventionen verglichen werden dürfen (**EVIDENZLEVEL: 3**).

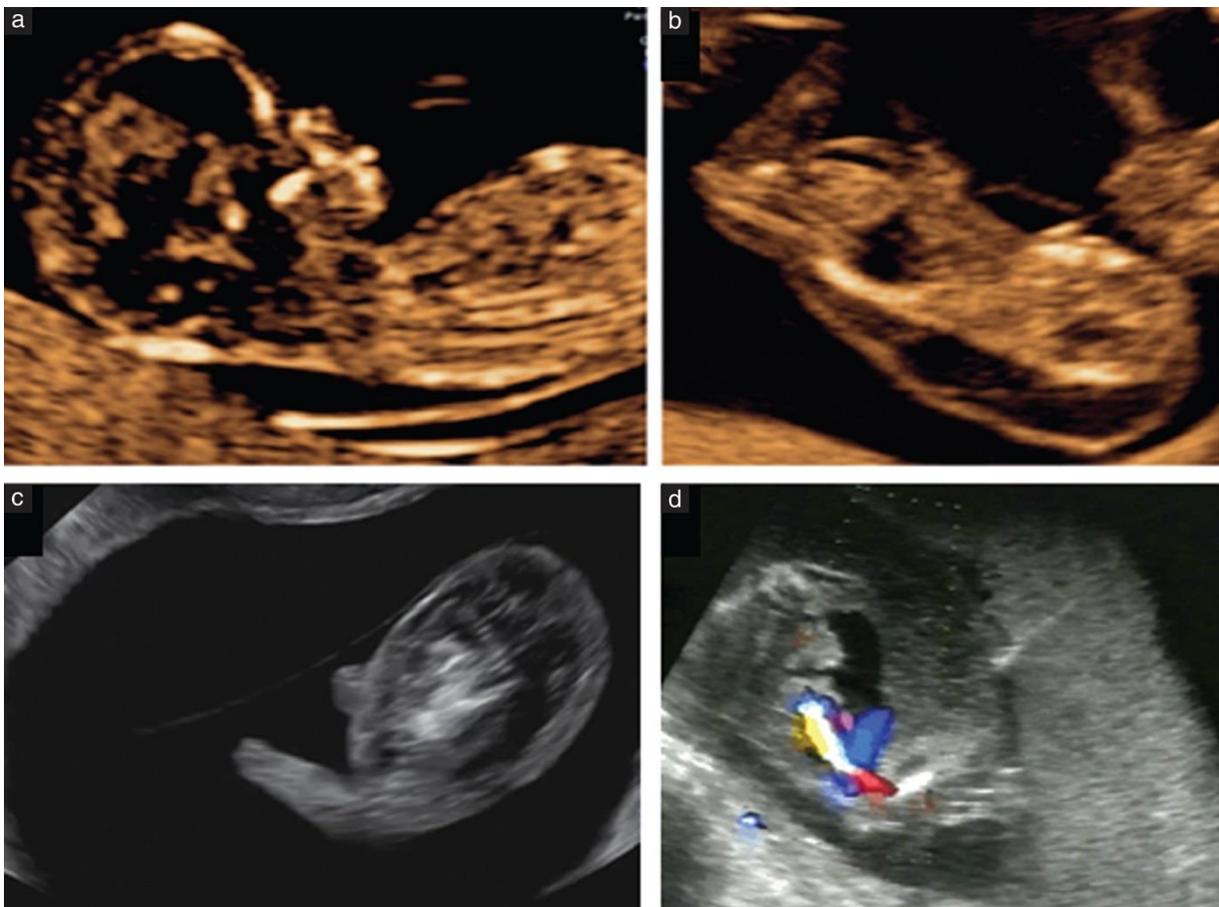


Abbildung 5: (a) mediansagittales Ultraschallbild eines Pumpzwillings in einer Schwangerschaft mit Twin-Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequenz. (b,c) Sagittale Darstellung eines TRAP-Fetus. (d) Intrafetale Laserbehandlung zur Unterbindung des Blutflusses im TRAP-Fetus. Die Nadel wird unter Ultraschallsicht in den TRAP-Fetus, nahe der abdominalen Nabelschnurinsertion, eingeführt.

Monochoriale monoamniotische (MCMA) Zwillinge

- Eine Nabelschnurverstrickung liegt bei MCMA Zwillingen nahezu immer vor und scheint nicht wesentlich zur Morbidität und Mortalität beizutragen (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).
- Die Entbindung soll per Kaiserschnitt zwischen 32 und 34 Wochen erfolgen (**EMPFEHLUNGSGRAD: D**).

MCMA Zwillingsschwangerschaften stellen rund 5% der monochorialen Schwangerschaften dar¹¹². Die Abortrate beträgt vor 16 Schwangerschaftswochen etwa 50%¹²³ (**EVIDENZLEVEL: 3**). Die meisten Verluste können auf fetale Fehlbildungen und spontane Fehlgeburten zurückgeführt werden¹²³ (**EVIDENZLEVEL: 3**). Das Management dieser Schwangerschaften ist komplex und sollte daher in Zentren mit relevanter Expertise erfolgen. Die angegebenen Verlustraten haben sich, von 40% in der älteren Literatur¹²⁴⁻¹²⁶ auf 10-15% in aktuellen Studien, verbessert¹²⁷ (**EVIDENZLEVEL: 2-**). In einer Kohortenstudie, bei der 98 MCMA Zwillingsschwangerschaften eingeschlossen wurden, betrug die perinatale Mortalität (von 20 Schwangerschaftswochen an, bis 28 Tage postpartum) 19%¹²⁸. Nach Ausschluss von Feten mit letalen Anomalien lag die Rate bei 17%. Nach 32 Schwangerschaftswochen kam es nur bei 2 Schwangerschaften zu perinataler Mortalität (4%). Die Inzidenz von TTTS und zerebraler Schädigung war jeweils 6% und 5%¹²⁸ (**EVIDENZLEVEL: 3**). Die Empfehlungen zum Entbindungszeitpunkt variieren zwischen 32 und 36 Schwangerschaftswochen. Neuere Daten lassen darauf schließen, dass MCMA Zwillingsschwangerschaften einem höheren Risiko für IUD unterliegen als andere Typen von Zwillingsschwangerschaften und daher zwischen 32 und 34 Schwangerschaftswochen mittels Kaiserschnitts entbunden werden sollten (**EVIDENZLEVEL: 3**). Dies basiert auf der Erkenntnis, dass bei Weiterführung einer MCMA Schwangerschaft über 32⁺⁴ Schwangerschaftswochen hinaus, das Risiko eines IUD höher ist, als das Risiko nicht-respiratorischer neonataler Komplikationen im Falle einer Entbindung der Zwillinge¹²⁹. Daher sollten individualisierte Untersuchungen dieser Schwangerschaften den Zeitpunkt der Geburt bestimmen.

Es ist wichtig sich zu vergegenwärtigen, dass bei systematischer Ultraschall- und Farbdopplerevaluierung nahezu alle monoamnioten Zwillinge eine Nabelschnurverstrickung aufweisen¹³⁰. Ein systematischer Review über insgesamt 114 monoamniotische Zwillingspaare (228 Feten) mit Nabelschnurtorsion kam zu dem Schluss, dass die Nabelschnurtorsion nicht zur pränatalen Morbidität und Mortalität von monoamnioten Zwillingsschwangerschaften beiträgt¹²⁷. Überdies scheint auch das Vorhandensein eines 'notch' in der Umbilikalarterie, ohne weitere Zeichen einer fetalen Verschlechterung, nicht hinweisend für ein ungünstiges perinatales Outcome zu sein¹³¹ (**EVIDENZLEVEL: 2-**).

Wenn bei MCMA Zwillingsschwangerschaften (wegen diskordanter Anomalien, TRAP Sequenz, schwerem TTTS oder sFGR) eine selektive Reduktion durchgeführt wird, werden hierfür eine Nabelschnurokklusion und -durchtrennung empfohlen, um einem fetalen Versterben des anderen Zwillings durch Nabelschnurzwischenfälle vorzubeugen¹³²⁻¹³⁵. Die perinatalen Outcomes sind denen von diskordanten MCDA Zwillingen nach Nabelschnurokklusion vergleichbar. Allerdings ist bei MCMA Schwangerschaften die Rate an vorzeitigen Blasensprüngen höher und das Gestationsalter bei Geburt niedriger als bei MCDA Schwangerschaften (**EVIDENZLEVEL: 3**).

Siamesische Zwillinge

Siamesische Zwillinge sind sehr selten und treten in ungefähr 1 von 100.000 Schwangerschaften auf (1% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften). Siamesische Zwillinge sind immer MCMA Zwillingsschwangerschaften. Die Diagnose durch Ultraschall im ersten Trimester ist heute die Norm (durch Darstellung naher und fixiert aneinander liegender fetaler Körper, mit partieller Fusion der Hautlinien). Eine aktuelle Serie von 14 Fällen eines einzelnen Referenzzentrums berichtete, dass nach der Diagnose 20% der Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch optierten und 10% der Feten *intrauterin* verstarben. Unter jenen mit konservativem Vorgehen, betrug das Überleben bis zur Entlassung nur rund 25%, die Mehrheit davon mit signifikanter Morbidität¹³⁶.

Die Klassifikation Siamesischer Zwillinge hängt von der Stelle der körperlichen Verschmelzung ab. Die häufigste Form ist ein Thorakopagus, wobei die Zwillinge einander zugewandt sind und Verbindungen zwischen Brust und Abdomen bestehen, oft mit gemeinsamer Leber, Herz und intestinalen Strukturen¹³⁶.

Bei Schwangerschaften mit Wunsch nach konservativem Vorgehen, ist ein detaillierter Expertenultraschall (mit oder ohne MRT) wichtig, um pränatal möglichst detaillierte Informationen über die kardiovaskuläre (und sonstige) Anatomie zu erlangen. Obwohl vaginale Geburten von Siamesischen Zwillingen beschrieben sind, besteht ein signifikantes Risiko für Geburtsstillstand, Dystokie und Uterusruptur, so dass heute eine Schnittentbindung die Regel ist¹³⁷. Solche Schwangerschaften sollten durch ein fetalmedizinisches Referenzzentrum mit multidisziplinärer Evaluierung und Beratung abgeklärt werden. Die Schwangeren müssen in einem Zentrum mit Erfahrung im postnatalen medizinischen und chirurgischen Management solcher Fälle entbunden werden. Es besteht ein hohes Risiko für postnatale Mortalität und nahezu immer besteht eine Morbidität.

Leitlinienautoren

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, St. George's University of London, London, UK

M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St. George's University of London, London, UK

E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

K. H. Nicolaidis, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA)

L. J. Salomon, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

Y. Ville, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

Zitierweise

Diese Leitlinie sollte wie folgt zitiert werden:

Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaidis KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 247–263.

Literaturstellen

1. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1–102.
3. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1203–1207.
4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3: 3.
5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115: 58–67.
6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 500–504.
7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J Perinat Med* 2004; 32: 215–219.
8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991, versus 1999–2001. *Pediatrics* 2006; 118: 2488–2497.
9. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. Pregnancy Outcome in South Australia 2007. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
10. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatol* 2005; 29: 305–311.
11. Laws PJ, Hilder L. Australia's Mothers and Babies 2006. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
12. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675–678.
13. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512–516.
14. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; 117: 979–984.
15. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, Biswas A. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown–rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 761–765.
16. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 804–808.
17. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy: Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.

18. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 130–133.
19. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 659–664.
20. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013; 34: 456–459.
21. Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn* 2011; 31: 600–601.
22. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1077–1083.
23. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
24. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 330–353.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-Top Guideline No. 8. RCOG Press: London, 2010.
26. Gallot D, Vélémir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Jacquelin B, Lémery D. Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies: chorionic villous sampling or amniocentesis? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38: S39–44.
27. Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 2–6.
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266.
29. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 893–897.
30. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 110–127.
31. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, Gloning KP, Casteels M, Brandenburg H, Fryns JP, Deprest J. Diagnosis and management of heterokaryotypic monochorionic twins. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 272–275.

32. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782–789.
33. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27–30.
34. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417–421.
35. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 860–865.
36. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12:605–610.
37. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532.
38. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621–626.
39. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 138–146.
40. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown–rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1437–1440.
41. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; 28: 2621–2627.
42. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
43. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinge G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126.
44. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735–743.
45. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1–8.

46. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 506–510.
47. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359.
48. Rossi AC, D’Addario V. Umbilical cord occlusion for selective fetocide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 123–129.
49. Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan SS, Moldenhauer J, Molina S, Moise KJ Jr. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 37–41.
50. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 319–324.
51. van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective fetocide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 653–658.
52. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015; 35: 583–591.
53. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 583–595.
54. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128.e1–12.
55. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O’Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
56. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000110.
57. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004733.
58. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040.
59. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009166.

60. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD000110.
61. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 342–348.
62. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best practice and research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 215–226.
63. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869–883.
64. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94–103.
65. D’Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38: 22–28.
66. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, Cannie M, Gratacos E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 511.e1–7.
67. Khalil A, D’Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 210–220.
68. Stirrup OT, Khalil A, D’Antonio F, Thilaganathan B, on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 301–307.
69. D’Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 643–648.
70. Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28–34.
71. Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 159–163.

72. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013; 33: 109–115.
73. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34: 205–213.
74. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15: 541–546.
75. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992–998.
76. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.
77. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 249–263.
78. Senat MV, Couderc S, Bernard J, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320–1324.
79. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 800–803.
80. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 360–363.
81. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 7–9.
82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin–twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550–555.
83. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333–1340.
84. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin–twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701–711.
85. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin–twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD002073.
86. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 234.e1–8.
87. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-

- twin transfusion syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 2144–2151.
88. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3043–3048.
89. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin–twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 3: 965–971.
90. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 924–927.
91. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzner T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 48–52.
92. Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 15–21.
93. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin–twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 197.e1–7.
94. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694–698.
95. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin–twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30: 5–10.
96. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 796–803.
97. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin–twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1431–1436.
98. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010; Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.
99. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin–twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F380–385.
100. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin–twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 15–20.
101. Weisz B, Hoffmann C, Ben-Baruch S, Yinon Y, Gindes L, Katorza E, Shrim A, Bar Yosef O, Schiff E, Lipitz S. Early detection by diffusion-weighted sequence magnetic resonance

imaging of severe brain lesions after fetoscopic laser coagulation for twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 44–49.

102. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussieres L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 127.e1–6.

103. Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 212–216.

104. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 589–597.

105. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.

106. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 876–880.

107. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackelöer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303–308.

108. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin–twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1200–1205.

109. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandebussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181–190.

110. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandebussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; 30: 251–255.

111. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandebussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 54.e1–5.

112. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtop AP, Middeldorp JM, Oepkes D, Benders MJ. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 702–706.

113. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 316–321.

114. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia–polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 121–126.

115. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin–twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 526–533.

116. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907–912.
117. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25: 796–806.
118. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213.e1–4.
119. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409–419.
120. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiu A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 6–14.
121. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 267–279.
122. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med* 1973; 288: 1276–1284.
123. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; 35: 274–280.
124. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 323–330.
125. Wensinger JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1254–1256.
126. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 875–881.
127. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 131–135.
128. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 353–360.
129. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 498–506.
130. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiu AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 201–204.
131. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Garcia M, Qureshi F, Jacques SM, Ahn H, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 305–311.
132. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Selective feticide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 121–125.

133. Quintero RA, Romero R, Reich H, Gonçalves L, Johnson MP, Carreno C, Evans MI. In-utero percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 16–22.
134. Valsky DV, Martinez-Serrano MJ, Sanz M, Eixarch E, Acosta ER, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 684–688.
135. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2014; 34: 586–591.
136. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 743–752.
137. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 66–67.

APPENDIX 1 Empfehlungsgrade und Evidenzlevel, welche in dieser Empfehlung angewendet wurden

Klassifikation der Evidenzlevel:

- 1++** Hochqualitative Metaanalysen, systematische Reviews von randomisiert-kontrollierten Studien oder randomisiert-kontrollierte Studien mit sehr niedriger Wahrscheinlichkeit für Bias.
- 1+** Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Reviews von randomisiert-kontrollierten Studien oder randomisiert-kontrollierte Studien mit niedriger Wahrscheinlichkeit für Bias.
- 1–** Metaanalysen, systematische Reviews von randomisiert-kontrollierten Studien oder randomisiert-kontrollierte Studien mit hoher Wahrscheinlichkeit für Bias.
- 2++** Hochqualitative, systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko für Konfounder, Bias oder Zufall und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Relation kausal ist.
- 2+** Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko für Konfounder, Bias oder Zufall und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Relation kausal ist.
- 2–** Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit hohem Risiko für Konfounder, Bias oder Zufall und signifikantem Risiko, dass die Relation nicht kausal ist.
- 3** Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien.
- 4** Expertenmeinung.

Empfehlungsgrade

A Zumindest eine Metaanalyse, systematischer Review oder randomisiert-kontrollierte Studie, die als 1++ bewertet wurde und direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist; oder systematischer Review von randomisiert-kontrollierten Studien oder Evidenz, die vorwiegend 1+ Studien enthält, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und insgesamt eine Konsistenz der Ergebnisse aufweist.

B Evidenz, die 2++ Studien enthält, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und insgesamt eine Konsistenz der Ergebnisse aufweist; oder Evidenz, die von 1++ oder 1+ Studien extrapoliert wurde.

C Evidenz, die 2+ Studien enthält, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und insgesamt eine Konsistenz der Ergebnisse aufweist; oder Evidenz, die von 2++ Studien extrapoliert wurde.

D Evidenz der Level 3 oder 4; oder Evidenz, die von 2+ Studien extrapoliert wurde.

Good practice point Empfohlenes bestes Vorgehen, basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitlinienentwicklungsgruppe