

Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής της ISUOG: ο ρόλος του υπερήχου στη δίδυμη κύηση

Translation by Alexandros Sotiriadis, Diploma in Fetal Medicine – Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology – Aristotle University of Thessaloniki (Greece)

Η Επιτροπή Κλινικών Προτύπων

Η Διεθνής Εταιρεία Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία (ISUOG) είναι ένας διεθνής οργανισμός που ενθαρρύνει την ασφαλή κλινική πρακτική και την υψηλής ποιότητας εκπαίδευση και έρευνα στον τομέα της διαγνωστικής απεικόνισης στην υγεία της γυναίκας. Η Επιτροπή Κλινικών Προτύπων (Clinical Standards Committee, CSC) της ISUOG έχει ως αποστολή την ανάπτυξη Κατευθυντηρίων Οδηγιών Κλινικής Πρακτικής και Θέσεων Συναίνεσης ως εκπαιδευτικών συστάσεων, οι οποίες προσφέρουν στους επαγγελματίες υγείας μία προσέγγιση που βασίζεται σε συναίνεση, από ειδικούς, για τη διαγνωστική απεικόνιση. Σκοπός τους είναι να αντανακλούν αυτό που θεωρείται από την ISUOG ότι αποτελεί την καλύτερη πρακτική κατά τη στιγμή που εκδίδονται. Αν και η ISUOG έχει καταβάλλει κάθε προσπάθεια ώστε οι Οδηγίες να είναι ακριβείς όταν εκδίδονται, ούτε η Εταιρεία ούτε οι εργαζόμενοι ή τα μέλη της αποδέχονται οποιαδήποτε ευθύνη από τις συνέπειες τυχόν ανακριβών ή παραπλανητικών στοιχείων, γνωμών ή θέσεων που εκδίδονται από τη CSC. Τα έγγραφα της CSC της ISUOG δεν αποσκοπούν να αποτελέσουν ένα νομικό πρότυπο φροντίδας διότι η ερμηνεία των δεδομένων που υποστηρίζουν τις Οδηγίες μπορεί να επηρεαστεί από ατομικές συγκυρίες, τοπικά πρωτόκολλα και διαθέσιμες πηγές. Οι εγκεκριμένες οδηγίες μπορούν να διανέμονται ελεύθερα με την άδεια της ISUOG (info@isuog.org).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση της πολύδυμης κύησης αυξάνει, κυρίως λόγω της καθυστερημένης τεκνοποίησης και της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά τη σύλληψη και της συνακόλουθης εκτεταμένης χρήσης τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής¹. Η συχνότητα της δίδυμης κύησης αυξήθηκε κατά λίγο λιγότερο από 70% μεταξύ του 1980 (19 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων) και του 2006 (32 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων)².

Η δίδυμος κύηση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας³⁻⁶. Στο έτος 2009, η αντίστοιχη συχνότητα θνησιγενών ήταν 12 ανά 1000 γεννήσεις διδύμων και 31 ανά 1000 γεννήσεις τριδύμων και υψηλότερης τάξης πολυδύμων, σε σύγκριση με 5 ανά 1000 γεννήσεις μονήρων^{7,8}. Πρόωρος τοκετός πριν τις 37 εβδομάδες συμβαίνει ως και στο 60% των πολυδύμων κυήσεων, συνεισφέροντας στον αυξημένο κίνδυνο της νεογνικής θνησιμότητας (65% των νεογνικών θανάτων στις πολύδυμες κυήσεις συμβαίνουν σε πρόωρα νεογνά, σε σύγκριση με το 43% των νεογνικών θανάτων σε μονήρη) και της μακροπρόθεσμης νοσηρότητας⁹⁻¹². Φυσικά, αυτές οι επιπλοκές αυξάνουν καθώς ελαττώνεται η ηλικία κύησης στη γέννηση. Επιπλέον, σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις, οι δίδυμες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ιατρογενή πρόωρο τοκετό λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης μητρικών και

εμβρυικών επιπλοκών. Ο κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος στις μονοχοριακές κήσεις συγκριτικά με τις διχοριακές³⁻⁶.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυικής βιομετρίας, ανατομίας, ροομετρίας Doppler και του όγκου του αμνιακού υγρού χρησιμοποιείται για την αναγνώριση και παρακολούθηση διδύμων κήσεων που βρίσκονται σε κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις όπως το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS) και η καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου (fetal growth restriction, FGR). Όπως και στις μονήρεις κήσεις, η παθολογική αύξηση του εμβρύου μπορεί να αξιολογηθεί και στις δίδυμες μέσω της σύγκρισης βιομετρικών και Doppler ροομετρικών παραμέτρων με πρότυπες τιμές αναφοράς για ανεπίπλεκτες κήσεις.

Η οδηγία αυτή θα εξετάσει τον ρόλο του υπερήχου στη φροντίδα των ανεπίπλεκτων διδύμων κήσεων, καθώς και εκείνων που επιπλέκονται με TTTS, επιλεκτική FGR (selective FGR, sFGR), σύνδρομο αναιμίας-πολυκυτταραιμίας διδύμων (twin anemia-polycythemia syndrome, TAPS), ακολουθία ανεστραμμένης αρτηριακής διήθησης διδύμων (twin reversed arterial perfusion syndrome, TRAP), τα συνενωμένα (σιαμαία) δίδυμα και την περίπτωση του ενδομήτριου θανάτου (intrauterine death, IUD) ενός από τα δίδυμα. Το κείμενο αυτό παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης και της χοριονικότητας, για τον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) για χρωμοσωμικές και ανατομικές ανωμαλίες, και για τον πληθυσμιακό έλεγχο για TTTS, TAPS, διαταραχές της αύξησης και πρόωρο τοκετό. Η διαχείριση πολύδυμων κήσεων υψηλότερης τάξης θα καλυφθεί σε ξεχωριστό κείμενο.

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ – ΣΚΟΠΟΣ

- Χρονολόγηση της κύησης (καθορισμός της ηλικίας κύησης)
- Καθορισμός χοριονικότητας και αμνιακότητας
- Ταυτοποίηση των διδύμων
- Χρονισμός, συχνότητα και περιεχόμενο των υπερηχογραφικών εξετάσεων
- Screening για ανευπλοειδίες
- Προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδίων
- Screening για ανατομικές ανωμαλίες
- Διάγνωση και διαχείριση διδύμων ανόμοιας παθολογίας
- Μείωση εμβρύων / επιλεκτική διακοπή εμβρύου
- Screening για πρόωρο τοκετό
- Screening, διάγνωση και αντιμετώπιση FGR
- Αντιμετώπιση διδύμων κήσεων που επιπλέκονται με ενδομήτριο θάνατο του ενός εμβρύου
- Επιπλοκές που εμφανίζονται αποκλειστικά σε μονοχοριονικές δίδυμες κήσεις
 - Screening, διάγνωση και αντιμετώπιση TTTS
 - Screening, διάγνωση και αντιμετώπιση TAPS
 - Αντιμετώπιση της ακολουθίας TRAP

- Διαχείριση της μονοχοριονικής μοναμνιακής (monochorionic monoamniotic, MCMA) δίδυμης κύησης
- Διάγνωση και διαχείριση συνενωμένων διδύμων

ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αναζητήθηκαν σχετικές τυχαίοποιημένες μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις στην Cochrane Library και στο Cochrane Register of Controlled Trials και έγινε έρευνα στο MEDLINE από το 1966 ως το 2014. Η ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης ήταν η 15^η Νοεμβρίου 2014. Επιπρόσθετα, έγινε αναζήτηση σε σχετικές περιλήψεις και πρακτικά συνεδρίων. Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων έγινε με χρήση των σχετικών όρων MeSH, περιλαμβανομένων όλων των υπο-κεφαλίδων. Αυτό συνδυάστηκε με αναζήτηση με χρήση των λέξεων-κλειδιών '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'. Επίσης έγινε αναζήτηση στη National Library for Health και στο National Guidelines Clearing House για σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες και ανασκοπήσεις. Επίσης εντοπίστηκε γκριζα (μη δημοσιευμένη) βιβλιογραφία μέσω αναζήτησης σε ιστοσελίδες αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας και οργανισμών σχετικών με την αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας, συλλογών κατευθυντηρίων οδηγιών κλινικής πρακτικής και βάσεων κλινικών δοκιμών. Η έρευνα περιορίστηκε στην Αγγλική γλώσσα. Όπου ήταν δυνατόν, οι συστάσεις βασίζονται, και συνδέονται αναλυτικά, με τα δεδομένα που τις υποστηρίζουν, ενώ τα πεδία για τα οποία δεν υπάρχουν δεδομένα χαρακτηρίζονται ως «σημεία ορθής πρακτικής» (good practice points). Λεπτομέρειες για τη διαβάθμιση των συστάσεων και τα επίπεδα των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την Οδηγία παρατίθενται στο Παράρτημα 1.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Χρονολόγηση της δίδυμης κύησης

- Ιδανικά, οι δίδυμες κύσεις θα έπρεπε να χρονολογούνται όταν η μέτρηση του κεφαλουριαίου μήκους (crown-rump length, CRL) βρίσκεται μεταξύ 45 και 84 mm (δηλ. 11+0 ως 13+6 εβδομάδων κύησης) (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).
- Σε αυτόματες κύσεις, το μεγαλύτερο από τα δύο έμβρυα πρέπει χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: C**)

Άλλες μελέτες έχουν προτείνει τη χρήση του μικρότερου CRL ή του μέσου CRL, το οποίο λαμβάνει υπόψη και τα δύο έμβρυα¹³⁻¹⁵. Το μειονέκτημα της χρήσης του μικρότερου CRL είναι η πιθανότητα να πιστέψει ο εξεταστής ότι το μεγαλύτερο δίδυμο είναι μεγάλο για την ηλικία κύησης, και έτσι να καθησυχαστεί εσφαλμένα ότι το μικρότερο δίδυμο αναπτύσσεται φυσιολογικά. Η συνηθέστερη πρακτική είναι να χρησιμοποιείται το μεγαλύτερο CRL. Εάν η

γυναίκα εξετάζεται μετά τις 14 εβδομάδες, πρέπει να χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη περιφέρεια κεφαλής (head circumference, HC)¹. Οι δίδυμες κυήσεις που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση πρέπει να χρονολογούνται με βάση την ημερομηνία ωοληψίας ή την ηλικία του εμβρύου από τη γονιμοποίηση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+**).

Καθορισμός χοριονικότητας / αμνιακότητας στη δίδυμη κύηση

- Η χοριονικότητα πρέπει να καθορίζεται πριν τις 13+6 εβδομάδες κύησης χρησιμοποιώντας το πάχος της μεμβράνης στη θέση εισόδου της αμνιακής μεμβράνης στον πλακούντα, αναγνωρίζοντας το σημείο T ή Λ και τον αριθμό των πλακουντιακών μαζών. Πρέπει να φυλάσσεται στον φάκελο μία υπερηχογραφική εικόνα που δείχνει τη χοριονικότητα για μελλοντική αναφορά (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**)
- Εάν δεν είναι δυνατός ο καθορισμός της χοριονικότητας με διακοιλιακό ή διακολπικό υπέρηχο σε ιατρείο ρουτίνας, πρέπει να ζητείται δεύτερη γνώμη από τριτοβάθμιο κέντρο (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**)
- Κατά τον χρόνο καθορισμού της χοριονικότητας, πρέπει επίσης να καθορίζεται και να στοιχειοθετείται και η αμνιακότητα. Οι μονοχοριονικές μονοαμνιακές (MCMA) δίδυμες κυήσεις πρέπει να παραπέμπονται σε τριτοβάθμιο κέντρο με εμπειρία στη διαχείρισή τους (**ΣΗΜΕΙΟ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**)

Στις δίδυμες κυήσεις πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε να καθορίζεται η χοριονικότητα. Η χοριονικότητα πρέπει να προσδιορίζεται μεταξύ 11+0 και 13+6 εβδομάδων κύησης χρησιμοποιώντας το πάχος της μεμβράνης στη θέση εισόδου της αμνιακής μεμβράνης στον πλακούντα, αναγνωρίζοντας το σημείο T ή Λ (Εικόνα 1), και τον αριθμό των πλακουντιακών μαζών που απεικονίζονται στον υπέρηχο¹. Είναι σημαντικό να εξετάζεται προσεκτικά η μεμβράνη μεταξύ των διδύμων. Στη διχοριονική διαμνιακή κύηση τα δίδυμα διαχωρίζονται από ένα παχύ στρώμα συντετηγμένων χοριακών μεμβρανών με δύο λεπτά αμνιακά στρώματα, ένα στην κάθε πλευρά, δίνοντας την εικόνα ενός «πλήρους Λ», σε σύγκριση με τα μόνο δύο λεπτά αμνιακά στρώματα που διαχωρίζουν τα δύο έμβρυα στη μονοχοριακή διαμνιακή (MCDA) δίδυμη κύηση (σημείο-T). Σε γυναίκες που προσέρχονται πρώτη φορά μετά τις 14 εβδομάδες, η χοριονικότητα καθορίζεται καλύτερα χρησιμοποιώντας τα ίδια υπερηχογραφικά σημεία, ιδιαίτερα μετρώντας τα στρώματα των μεμβρανών, και ελέγχοντας για διαφορετικό φύλο στα έμβρυα. Η αξιοπιστία του αριθμού των πλακουντιακών μαζών είναι αμφισβητούμενη, καθώς οι διχοριονικοί πλακούντες είναι συχνά παρακείμενοι ο ένας στον άλλον, ώστε φαίνονται ως κοινή πλακουντιακή μάζα, και το 3% των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων έχουν δύο πλακουντιακές μάζες στον υπέρηχο, οπότε η παρουσία τους δεν αποκλείει την ύπαρξη αγγειακών αναστομών¹⁶. Είναι πιθανό ότι η χρήση συνδυασμού υπερηχογραφικών δεικτών θα ήταν ακριβέστερη από ό,τι οι μεμονωμένοι δείκτες¹.

Εάν δεν είναι δυνατό να καθοριστεί η χοριονικότητα με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, αυτό πρέπει να επιδιώκεται με διακολπική υπερηχογραφία. Εάν και πάλι δεν είναι δυνατός ο καθορισμός της χοριονικότητας, θα πρέπει να αναζητείται δεύτερη γνώμη από τριτοβάθμιο κέντρο. Εάν και αυτό το κέντρο είναι αβέβαιο για τη χοριονικότητα, είναι ασφαλέστερο να θεωρείται η κύηση ως μονοχοριονική (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Στον ίδιο χρόνο που γίνεται προσδιορισμός της χοριονικότητας, θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός και καταγραφή και της αμνιακότητας (δηλ. εάν τα δίδυμα μοιράζονται τον ίδιο αμνιακό σάκο ή όχι). Σε περίπτωση αμφιβολίας, η απουσία της διαχωριστικής μεμβράνης μεταξύ των διδύμων επιβεβαιώνεται καλύτερα με διακολπικό υπερηχογράφημα. Ένα άλλο χρήσιμο εύρημα είναι η ανάδειξη περιτύλιξης των δύο λώρων, η οποία είναι σχεδόν πάντοτε παρούσα στα μονοχοριονικά μονοαμνιακά δίδυμα, χρησιμοποιώντας έγχρωμη και παλμική ροομετρία Doppler. Χρησιμοποιώντας παλμική ροομετρία Doppler αναδεικνύονται δύο διαφορετικές αρτηριακές κυματομορφές με διαφορετικούς καρδιακούς ρυθμούς στην ίδια θύρα δειγματοληψίας (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 4**).

Όλες οι MCMA δίδυμες κήσεις πρέπει να παραπέμπονται σε τριτοβάθμιο κέντρο με εμπειρία στη διαχείρισή της¹. Συνιστάται να αποθηκεύεται ηλεκτρονικά μία υπερηχογραφική εικόνα στην οποία θα φαίνεται η χοριονικότητα, και να διατηρείται μία φωτογραφία στο φάκελο της ασθενούς. Καθώς ο προσδιορισμός της χοριονικότητας είναι ακριβέστερος στις 11-14 εβδομάδες όταν δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη η σύντηξη χορίου και αμνίου, το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου είναι εξαιρετικά σημαντικό στη δίδυμη κήση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 4**).

Ταυτοποίηση διδύμων εμβρύων

- Η ταυτοποίηση των διδύμων εμβρύων πρέπει να ακολουθεί μία αξιόπιστη και συνεπή στρατηγική και πρέπει να στοιχειοθετείται σαφώς στον φάκελο της εγκύου (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**)

Είναι σημαντικό να ακολουθείται μία αξιόπιστη και συνεπής στρατηγική στην ταυτοποίηση (ονοματοδοσία) των διδύμων. Οι επιλογές περιλαμβάνουν: ταυτοποίηση ανάλογα με την πλευρά τους (είτε δεξιά και αριστερά, είτε ανώτερη και κατώτερη), ή χαρτογράφηση στο πρώτο τρίμηνο ανάλογα με την πρόσφυση των ομφαλίων λώρων σε σχέση με την περιφέρεια των πλακούντων και την είσοδο των μεμβρανών. Σε μερικά συστήματα υγείας, το Δίδυμο Α είναι το έμβρυο στη δεξιά πλευρά, ενώ το Δίδυμο Β είναι εκείνο στην αριστερή. Αυτή η πληροφορία πρέπει να καταγράφεται σαφώς στον φάκελο της εγκύου ώστε να διασφαλίζεται η συνεπής ταυτοποίηση στους επόμενους υπερήχους¹⁷. Είναι καλό να περιγράφεται καθένα από τα δίδυμα χρησιμοποιώντας όσο το δυνατόν περισσότερα χαρακτηριστικά ώστε να είναι δυνατό να αναγνωριστεί με ακρίβεια και από άλλους εξεταστές, για παράδειγμα «το δίδυμο Α (θήλυ) βρίσκεται στη δεξιά πλευρά της μητέρας με οπίσθιο πλακούντα και περιφερική πρόσφυση του ομφαλίου λώρου». Για κήσεις με διαφορά ανάμεσα στα έμβρυα, η ταυτοποίηση πρέπει να συνοδεύεται από σχετική περιγραφή όπως π.χ. «δίδυμο Α, πιθανός δέκτης». Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι η ταυτοποίηση είναι λιγότερο ακριβής στα MCMA δίδυμα, ειδικά στο πρώτο τρίμηνο.

Το φαινόμενο της περιγεννητικής αλλαγής

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι τα δίδυμα που ταυτοποιούνται ως «Δίδυμο Α» και «Δίδυμο Β» στα προγεννητικά υπερηχογραφήματα δεν γεννιούνται απαραίτητα με αυτή τη σειρά, ειδικά εάν

γεννιούνται με καισαρική τομή¹⁸. Είναι σημαντικό να προειδοποιούνται οι γονείς και οι επαγγελματίες υγείας που παρίστανται στον τοκετό για αυτό το ενδεχόμενο, ειδικά για κυήσεις στις οποίες τα δίδυμα διαφέρουν για ανατομικές ανωμαλίες που δεν είναι ορατές με την εξωτερική επισκόπηση, π.χ. συγγενής διαφραγματοκήλη ή συγγενείς καρδιοπάθειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα αμέσως πριν τον τοκετό και επίσης προτού πραγματοποιηθεί κάποια εξειδικευμένη νεογνολογική παρέμβαση.

Υπερηχογραφική παρακολούθηση ρουτίνας σε δίδυμη κύηση

- Σε γυναίκες με ανεπίπλεκτη διχοριονική δίδυμη κύηση πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, αναλυτικό υπερηχογράφημα δεύτερου τριμήνου, και στη συνέχεια υπερηχογραφήματα ανά 4 εβδομάδες. Στις επιπλεγμένες διχοριονικές κυήσεις πρέπει να γίνονται συχνότερα υπερηχογραφήματα, ανάλογα με την παθολογική κατάσταση και τη σοβαρότητά της (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Σε γυναίκες με ανεπίπλεκτη μονοχοριακή δίδυμη κύηση πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου και στη συνέχεια υπερηχογραφήματα ανά 2 εβδομάδες μετά τις 16 εβδομάδες ώστε να ανιχνευθεί έγκαιρα ένα TTTS ή TAPS. Οι επιπλεγμένες μονοχοριονικές κυήσεις πρέπει να εξετάζονται συχνότερα με υπερηχογράφημα, ανάλογα με την παθολογική κατάσταση και τη σοβαρότητά της (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: C**).

Σε ανεπίπλεκτες διχοριονικές δίδυμες κυήσεις πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, στη συνέχεια περίπου στις 20 εβδομάδες (αναλυτικό υπερηχογράφημα δεύτερου τριμήνου), και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (εκτός εάν ανιχνευθεί μία επιπλοκή που θα απαιτεί συχνότερα υπερηχογραφήματα) (Εικόνα 2)¹. Σε ανεπίπλεκτες μονοχοριονικές κυήσεις πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο. Εν συνεχεία πρέπει να πραγματοποιούνται υπερηχογραφήματα ανά 2 εβδομάδες μετά τις 16 εβδομάδες, καθώς η έγκαιρη ανίχνευση του TTTS και του TAPS έχει φανεί ότι βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα (Εικόνα 3)^{19,20} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 4**).

Σε κάθε υπερηχογραφική εξέταση πρέπει να αξιολογούνται τα εξής: η βιομετρία του εμβρύου, ο όγκος του αμνιακού υγρού και η ροή στην ομφαλική αρτηρία (από τις 20 εβδομάδες κύησης) και για τα δύο δίδυμα. Η διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος των εμβρύων (estimated fetal weight, EFW) πρέπει να υπολογίζεται και να καταγράφεται σε κάθε υπερηχογράφημα μετά τις 20 εβδομάδες. Στις μονοχοριακές δίδυμες κυήσεις πρέπει να καταγράφεται η μέγιστη συστολική ταχύτητα (peak systolic velocity, PSV) της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας από τις 20 εβδομάδες, ως screening για την ανίχνευση συνδρόμου αναιμίας-πολυκυτταραιμίας (TAPS). Σε MCDA δίδυμα πρέπει να μετράται και να καταγράφεται ο όγκος του αμνιακού υγρού (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή) σε κάθε υπερηχογραφική εξέταση, ως screening για την ανάπτυξη συνδρόμου μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (TTTS). Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου γίνεται ιδανικά στην ίδια επίσκεψη με την εξέταση της ανατομίας στο δεύτερο τρίμηνο, προκειμένου να αναγνωριστούν γυναίκες σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρό πρόωρο τοκετό (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+, 2++**).

Screening για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε δίδυμες κηήσεις

- Το screening για την τρισωμία 21 μπορεί να πραγματοποιείται στο πρώτο τρίμηνο με συνδυασμένο έλεγχο (αυχενική διαφάνεια [NT], επίπεδα ελεύθερη β-χοριακής γοναδοτροπίνης [β -hCG] και τα επίπεδα της PAPP-A [pregnancy-associated plasma protein-A]). Ένα εναλλακτικό είναι ο συνδυασμός της ηλικίας της μητέρας και της αυχενικής διαφάνειας μόνο (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Στην περίπτωση πρώιμης παλινδρόμησης του ενός διδύμου, εφόσον υπάρχει ακόμη μετρήσιμος εμβρυϊκός πόλος, για τον υπολογισμό του κινδύνου πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η αυχενική διαφάνεια σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας²¹ (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Το ποσοστό ανίχνευσης (detection rate, DR) του μη επεμβατικού ελέγχου για την τρισωμία 21 μπορεί να είναι χαμηλότερο σε δίδυμες κηήσεις από ό,τι σε μονήρεις, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμη περιορισμένα (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).

Στις δίδυμες κηήσεις, το screening για την τρισωμία 21 μπορεί να πραγματοποιηθεί στο πρώτο τρίμηνο εφαρμόζοντας τον συνδυασμένο έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει την ηλικία της μητέρας και τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και των επιπέδων ελεύθερης β-hCG και PAPP-A. Ένα εναλλακτικό αποτελεί ο συνδυασμός της ηλικίας της μητέρας και της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11+0 και 13+6 εβδομάδων κηήσης¹. Στην περίπτωση πρώιμης παλινδρόμησης ενός από τα δίδυμα, εάν ακόμη υφίσταται μετρήσιμος πόλος, οι μετρήσεις της β-hCG και της PAPP-A παρουσιάζουν συστηματικό σφάλμα και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η αυχενική διαφάνεια για τον υπολογισμό του κινδύνου. Ο κίνδυνος για τρισωμία 21 στις μονοχοριακές δίδυμες κηήσεις υπολογίζεται *ανά κηήση* με βάση τον μέσο κίνδυνο και των δύο εμβρύων (διότι τα δίδυμα μοιράζονται τον ίδιο καρυότυπο), ενώ στις διχοριακές δίδυμες κηήσεις ο κίνδυνος υπολογίζεται ανά έμβρυο (καθώς περίπου 90% είναι διζυγωτικά οπότε έχουν διαφορετικό καρυότυπο).

Το ποσοστό ανίχνευσης για το σύνδρομο Down μπορεί να είναι μικρότερο στη δίδυμη κηήση από ό,τι στη μονήρη¹. Ωστόσο, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε παρόμοια επίδοση (89% σε μονήρη, 86% σε διχοριονικά και 87% σε μονοχοριονικά δίδυμα, για ποσοστό ψευδώς θετικών (false-positive rate, FPR) 5%)²² (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Η πιθανότητα να προσφερθεί επεμβατικός έλεγχος επί τη βάση του αποτελέσματος του συνδυασμένου ελέγχου είναι μεγαλύτερη στις δίδυμες από ό,τι στις μονήρεις κηήσεις¹. Επιπλέον, ο επεμβατικός έλεγχος συνεπάγεται υψηλότερους κινδύνους στα δίδυμα²³⁻²⁵. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι το συνολικό ποσοστό απώλειας κηήσης μετά από λήψη χοριακών λαχνών (chorionic villus sampling, CVS) σε δίδυμες κηήσεις ήταν 3.8%, και μετά από αμνιοπαρακέντηση 3.1%²³. Άλλη έρευνα ανέφερε χαμηλότερες πιθανότητες απώλειας: 2% μετά από CVS και 1.5-2% μετά από αμνιοπαρακέντηση²⁶. Ο κίνδυνος βρέθηκε να είναι παρόμοιος για διακοιλιακή και διακολπική προσπέλαση, χρήση συστήματος απλής βελόνας ή διπλής βελόνας, και μονή ή διπλή είσοδο της βελόνας στη μήτρα²³ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Το screening και ο διαγνωστικός έλεγχος για τρισωμίες είναι πολυπλοκότερα στις δίδυμες κυήσεις σε σύγκριση με τις μονήρεις. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό η συμβουλευτική πριν από τον έλεγχο να παρέχεται από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στο αντικείμενο¹. Είναι σημαντικό για τις γυναίκες και τους συντρόφους τους να πληροφορούνται εκ των προτέρων για τις δυνητικά σύνθετες αποφάσεις που θα χρειαστεί να λάβουν στη βάση των αποτελεσμάτων του συνδυασμένου ελέγχου, έχοντας υπόψιν τον αυξημένο κίνδυνο του επεμβατικού ελέγχου στα δίδυμα, την πιθανή ανομοιότητα ανάμεσα σε διχοριονικά δίδυμα για εμβρυϊκή ανευπλοειδία, και τους κινδύνους που συνεπάγεται η επιλεκτική μείωση εμβρύου (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+**).

Η ανάλυση του ελεύθερου DNA (cell-free DNA, cfDNA) στο μητρικό αίμα για την εκτίμηση του κινδύνου για τρισωμία 21 στο έμβρυο χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική. Η εξέταση αυτή έχει το δυναμικό να υπερβεί πολλά από τα σύνθετα θέματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, διότι έχει πολύ υψηλότερο ποσοστό ανίχνευσης και χαμηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών από ό,τι ο συνδυασμένος έλεγχος. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, το σταθμισμένο συνδυαστικό ποσοστό ανίχνευσης για την τρισωμία 21 σε μονήρεις κυήσεις ήταν 99%, για ποσοστό ψευδώς θετικών 0.1%²⁸. Οι αντίστοιχες τιμές στις δίδυμες κυήσεις ήταν 94.4% και 0%. Ωστόσο, μέχρι τώρα, ο δημοσιευμένος αριθμός των περιπτώσεων τρισωμίας 21 σε δίδυμες κυήσεις που διαγνώστηκαν με εξέταση cfDNA είναι πολύ μικρότερος του αντίστοιχου για μονήρεις κυήσεις (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Επεμβατική προγεννητική διάγνωση στη δίδυμη κύηση

- Η CVS προτιμάται για διχοριονικές δίδυμες κυήσεις (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).

Ο επεμβατικός έλεγχος για χρωμοσωμική γενετική ανάλυση σε δίδυμα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ειδικούς στην ιατρική του εμβρύου. Η CVS προτιμάται στη διχοριονική δίδυμη κύηση διότι μπορεί να πραγματοποιηθεί νωρίτερα από ό,τι η αμνιοπαρακέντηση. Η πρωιμότερη διάγνωση οποιασδήποτε ανευπλοειδίας είναι ιδιαίτερα σημαντική σε δίδυμες κυήσεις, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου που συνεπάγεται η επιλεκτική μείωση στο πρώτο τρίμηνο σε σύγκριση με το δεύτερο (7% κίνδυνος απώλειας για όλη την κύηση, και 14% κίνδυνος για τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες)²⁹. Είναι σημαντικό να χαρτογραφηθεί προσεκτικά η θέση των διδύμων μέσα στη μήτρα. Κατά την αμνιοπαρακέντηση σε μονοχοριονικά δίδυμα, εφόσον η μονοχοριονικότητα έχει επιβεβαιωθεί πριν τις 14 εβδομάδες κύησης και τα έμβρυα εμφανίζονται συμβατά ως προς την ανάπτυξη και την ανατομία τους, είναι παραδεκτό να γίνει δειγματοληψία μόνο από τον ένα σάκο. Ειδάλλως πρέπει να λαμβάνεται δείγμα και από τους δύο σάκους λόγω της πιθανότητας σπάνιων ασυμφωνιών για χρωμοσωμικές ανωμαλίες μεταξύ των δύο εμβρύων σε μονοχοριονική κύηση. Η CVS στη μονοχοριονική κύηση θα πάρει δείγμα μόνο από τον κοινό πλακούντα, και έτσι θα διαφύγουν οι σπάνιες ασυμφωνίες για χρωμοσωμική ανωμαλία. Σε ζεύγη μονοχοριονικών διδύμων έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμφωνίας για τις περισσότερες από τις συχνότερες ανθρώπινες ανευπλοειδίες (τρисωμίες 13, 18 και 21, σύνδρομο Turner και τριπλοειδία)³⁰. Στην περίπτωση ετεροκαρυστικής μονοχοριονικής κύησης, μπορεί να προσφερθεί επιλεκτική μείωση με απολίνωση του ομφαλίου λώρου από τις 16 εβδομάδες και μετά, με ποσοστό επιβίωσης πάνω

από 80% για το υγιές δίδυμο^{31,32}. Στην περίπτωση μονοχοριονικών διδύμων ανόμοιων για μία ανωμαλία, πριν από τον επεμβατικό έλεγχο πρέπει να γίνεται συζήτηση για την πολυπλοκότητα της επιλεκτικής μείωσης, εάν αυτή καταστεί απαραίτητη³² (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Προεκτάσεις της ασυμφωνίας στη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας ή του CRL στο πρώτο τρίμηνο

- Η διαχείριση δίδυμης κύησης με διαφορά στο CRL $\geq 10\%$ ή διαφορά στην αυχενική διαφάνεια $\geq 20\%$ πρέπει να συζητάται με ειδικό στην ιατρική του εμβρύου (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**)

Αν και μερικές μελέτες έχουν αναφέρει την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στη διαφορά στη μέτρηση της NT ή του CRL μεταξύ των εμβρύων στο 1^ο τρίμηνο, ή στην αναστροφή του α-κύματος του φλεβώδους πόρου (ductus venosus, DV), και στην ανάπτυξη TTTS, η προγνωστική τους αξία είναι χαμηλή^{17,33-35}. Η διαφορά στην αυχενική διαφάνεια $\geq 20\%$ είχε ευαισθησία 52-64% και ειδικότητα 78-80%, θετική προγνωστική αξία 50% και αρνητική προγνωστική αξία 86% για την ανάπτυξη TTTS^{36,37}. Διαφορά στην NT $\geq 20\%$ βρίσκεται σε περίπου 25% των μονοχοριονικών διδύμων και ο κίνδυνος πρώιμου ενδομητρίου θανάτου ή ανάπτυξης σοβαρού TTTS σε αυτή την ομάδα είναι μεγαλύτερος από 30%³⁷. Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι μικρότερος από 10% αν η διαφορά στην NT είναι $< 20\%$ ³⁷. Παθολογική ροή στον φλεβώδη πόρο θα ανιχνεύσει μόνο 38% των κυήσεων που θα αναπτύξουν στη συνέχεια TTTS, και από τις περιπτώσεις που ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου, μόνο 30% θα αναπτύξουν τελικά TTTS³⁵. Παρόμοια, αν και η διαφορά CRL μεταξύ των διδύμων στις 11-13 εβδομάδες κύησης έχει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο απώλειας της κύησης (περιοχή υπό την καμπύλη ROC [receiver-operating characteristics curve], AUC, 0.5), τη διαφορά στο βάρος γέννησης (AUC 0.6), την επιλεκτική καθυστέρηση στον ρυθμό αύξησης (AUC, 0.6), και τον πρόωρο τοκετό πριν από τις 34 εβδομάδες (AUC, 0.5), και πάλι η προγνωστική αξία είναι χαμηλή (συνδυασμένη προγνωστική αξία 52%)^{38,39}. Σε κάθε περίπτωση, η διαχείριση μίας δίδυμης κύησης με διαφορά CRL $\geq 10\%$ ή διαφορά NT $\geq 20\%$ πρέπει να συζητάται με έναν ειδικό στην ιατρική του εμβρύου, και σε αυτές τις κυήσεις πρέπει να γίνεται αναλυτική υπερηχογραφική εξέταση και έλεγχος για καριοτυπικές ανωμαλίες. Ο κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών βρέθηκε να είναι 25% σε κυήσεις με διαφορά CRL $\geq 10\%$, σε σύγκριση με 4% σε κυήσεις με διαφορά CRL $< 10\%$ ⁴⁰. Ωστόσο, διαφορά στο CRL μεταξύ 7+0 και 9+6 εβδομάδων κύησης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για απώλεια του ενός από τα έμβρυα στο πρώτο τρίμηνο (ποσοστό ανίχνευσης 74% για ποσοστό ψευδώς θετικών 5%)⁴¹ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Υπερηχογραφικό screening για ανατομικές ανωμαλίες στη δίδυμο κύηση

- Τα δίδυμα πρέπει να εξετάζονται για την παρουσία οποιασδήποτε μείζονος ανατομικής ανωμαλίας στο υπερηχογράφημα 1^{ου} τριμήνου, και ένα υπερηχογράφημα ρουτίνας

δευτέρου τριμήνου (αναλυτικό υπερηχογράφημα) πρέπει να πραγματοποιείται περίπου στις 20 (18-22) εβδομάδες κύησης (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

- Σε μονοχοριονικά δίδυμα πρέπει να γίνεται εξέταση screening της καρδιάς των εμβρύων (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Κατά το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου (μεταξύ 11+0 και 13+6 εβδομάδων κύησης) τα έμβρυα πρέπει να εξετάζονται για την παρουσία οποιασδήποτε μείζονος ανωμαλίας⁴². Το υπερηχογράφημα screening δευτέρου τριμήνου για την ανίχνευση ανωμαλιών σε δίδυμα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο εξεταστή περίπου στις 20 (18-22) εβδομάδες κύησης^{1,43}. Το υπερηχογράφημα αυτό μπορεί να είναι δυσκολότερο από το σύνηθες λόγω της παρουσίας του δεύτερου εμβρύου, και είναι σημαντικό να προβλέπεται επαρκής χρονική διάρκεια για την εξέταση (δηλ. της τάξης των 45 λεπτών). Ο κίνδυνος ανατομικών ανωμαλιών είναι υψηλότερος στις δίδυμες συγκριτικά με τις μονήρεις κυήσεις⁴⁴. Η συχνότητα ανά έμβρυο στα διζυγωτικά δίδυμα είναι πιθανώς η ίδια όπως και στα μονήρη έμβρυα, ενώ είναι δύο με τρεις φορές υψηλότερη σε μονοζυγωτικά δίδυμα. Σε περίπου 1 ανά 25 διχοριονικές, 1 ανά 15 MCDA και 1 ανά 6 μονοαμνιακές δίδυμες κυήσεις υπάρχει κάποια μείζων ανατομική ανωμαλία η οποία τυπικά παρατηρείται μόνο στο ένα από τα δίδυμα^{45,46}. Για τον λόγο αυτό, το screening για ανατομικές ανωμαλίες θα πρέπει να συνιστάται στις μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις, έχοντας υπόψιν ότι οι ανωμαλίες της καρδιάς και του εγκεφάλου μπορεί να καταστούν εμφανέστερες στο τρίτο τρίμηνο. Στις ανωμαλίες που συσχετίζονται με δίδυμα περιλαμβάνονται οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, ανωμαλίες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, σχιστίες προσώπου, ανωμαλίες του εγκεφάλου, συγγενείς καρδιοπάθειες και ανωμαλίες του γαστρεντερικού. Για τον λόγο αυτό πρέπει να πραγματοποιείται screening εξέταση της καρδιάς των εμβρύων σύμφωνα με την οδηγία της ISUOG⁴⁷, στην οποία θα περιλαμβάνονται τομές της πλευρικότητας, της θέσης, των τεσσάρων κοιλοτήτων, των εκφορητικών οδών των κοιλιών και του αορτικού τόξου. Είναι σημαντικό να ενημερώνεται η έγκυος για τους περιορισμούς της υπερηχογραφικής εξέτασης, οι οποίοι ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της ανωμαλίας. Τα οφέλη του screening για εμβρυικές ανωμαλίες στο δεύτερο τρίμηνο περιλαμβάνουν την παροχή στους γονείς της ευκαιρίας να προετοιμαστούν για τον τοκετό ενός παιδιού με δυνητικό πρόβλημα, την προσφορά της επιλογής της διακοπής κύησης, την ευκαιρία μεταφοράς σε εξειδικευμένο κέντρο για τον τοκετό, και, δυνητικά, τη διευκόλυνση ενδομήτριας θεραπείας¹ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Αντιμετώπιση δίδυμης κύησης με ανωμαλία του ενός εμβρύου

- Οι δίδυμες κυήσεις στις οποίες ανιχνεύεται ανωμαλία στο ένα μόνο έμβρυο θα πρέπει να παραπέμπονται σε περιφερειακό κέντρο ιατρικής του εμβρύου (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Ένα έως δύο τοις εκατό των διδύμων θα έχουν μία ανωμαλία η οποία θα αφορά μόνο στο ένα έμβρυο, οπότε δημιουργείται το δίλημμα της επιλογής μεταξύ συντηρητικής αντιμετώπισης και διακοπής του προσβεβλημένου εμβρύου. Ακόμη και σε μονοζυγωτικά δίδυμα, σύμπτωση για μία δομική ανωμαλία ανευρίσκεται σε λιγότερες από 20% των περιπτώσεων. Αυτές οι κυήσεις θα πρέπει να παραπέμπονται σε περιφερειακό κέντρο ιατρικής του εμβρύου για περαιτέρω

αντιμετώπιση¹. Σε μονοχοριονικά δίδυμα με ανωμαλία του ενός, η περίπτωση ανευπλοειδίας μόνο στο ένα έμβρυο είναι πολύ σπάνια (αν και όχι αδύνατη). Σε αυτές τις καταστάσεις είναι απαραίτητη η εξειδικευμένη υπερηχογραφική εξέταση σε τριτοβάθμιο κέντρο, με χρωμοσωμικό ή γενετικό έλεγχο εάν ενδείκνυται, και η συζήτηση σχετικά με την πιθανή πρόγνωση τόσο του προσβεβλημένου όσο και του φυσιολογικού διδύμου. Για καταστάσεις που είναι θανατηφόρες και συνεπάγονται υψηλό κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου προτιμάται συντηρητική αντιμετώπιση σε διχοριονικά δίδυμα, ενώ σε μονοχοριονικές κυήσεις θα απαιτηθεί παρέμβαση ώστε να προστατευθεί το υγιές δίδυμο από τις επιβλαβείς συνέπειες της αυτόματης απώλειας του άλλου.

Επιλεκτική διακοπή εμβρύου σε δίδυμη κύηση

- Σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις, η επιλεκτική διακοπή πραγματοποιείται με υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ενδοκαρδιακή ή ενδομφαλιδική έγχυση χλωριούχου καλίου ή λιγνοκαΐνης, κατά προτίμηση στο πρώτο τρίμηνο (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: Β**).
- Όταν η διάγνωση τίθεται στο δεύτερο τρίμηνο, οι έγκυοι μπορεί να επιλέξουν όψιμη επιλεκτική διακοπή εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο, εφόσον αυτό επιτρέπεται από τον νόμο (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Η επιλεκτική διακοπή σε μονοχοριονικά δίδυμα πραγματοποιείται με απολίνωση του ομφαλίου λώρου, ενδοεμβρυϊκή κατάλυση (ablation) με laser ή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: Β**).

Ο καθορισμός του χρόνου της επιλεκτικής διακοπής στη δίδυμο κύηση επηρεάζει τον κίνδυνο αποβολής και/ή πρόωρου τοκετού. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε δίδυμες κυήσεις με ανωμαλία του ενός εμβρύου, όπου επιλεκτική διακοπή στο δεύτερο τρίμηνο σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αποβολής και πρόωρου τοκετού συγκριτικά με το πρώτο τρίμηνο (κίνδυνος 7% για απώλεια ολόκληρης της κύησης, και κίνδυνος 14% για τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες)²⁹. Όταν η διάγνωση τίθεται στο δεύτερο τρίμηνο, οι έγκυοι μπορεί να προτιμήσουν όψιμη επιλεκτική διακοπή στο τρίτο τρίμηνο εάν ο νόμος το επιτρέπει, οπότε η διαδικασία σχετίζεται με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό παρά για απώλεια του υγιούς διδύμου. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα υπέρ και τα κατά της κάθε επιλογής (προωρότητα, ποσοστό απώλειας, στρες γονέων, διαθεσιμότητα ειδικού στην ιατρική εμβρύου για να πραγματοποιήσει τη διαδικασία εάν προκύψει πρόωρος τοκετός, και κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με τη συγκεκριμένη ανωμαλία) (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Η επιλεκτική μείωση εμβρύου σε διχοριονική δίδυμη κύηση πραγματοποιείται με υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ενδοκαρδιακή ή ενδομφαλιδική έγχυση «ισχυρού» χλωριούχου καλίου ή λιγνοκαΐνης 1%. Όταν πρόκειται για επιλεκτική διακοπή του ενός εμβρύου σε ένα μονοχοριονικό ζεύγος, η έγχυση χλωριούχου καλίου δεν αποτελεί επιλογή λόγω του κινδύνου για το υγιές έμβρυο. Αντί αυτού είναι απαραίτητη η απολίνωση του λώρου ή η ενδοεμβρυϊκή κατάλυση (ablation) με laser ή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) του πάσχοντος εμβρύου^{48,49}. Αυτό οδηγεί στην απώλεια του προσβεβλημένου εμβρύου, ενώ ταυτόχρονα προστατεύεται το υγιές από την απώλεια μέρους του κυκλοφορούντος όγκου του αίματός του προς το έμβρυο που έχει θανατωθεί μετά τον θάνατο του τελευταίου. Το ποσοστό επιβίωσης του υγιούς εμβρύου είναι 80% και ο κίνδυνος πρόωρης

ρήξης υμένων και πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες ανέρχεται σε 20%⁴⁹. Ο κίνδυνος δυσμενών νευροαναπτυξιακών συνεπειών στο δίδυμο που επιβιώνει μπορεί επίσης να είναι αυξημένος σε σύγκριση με αυτόν μίας ανεπίπλεκτης κύησης⁴⁹⁻⁵² (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Screening για τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε δίδυμες κυήσεις

- Η μέτρηση του μήκους τραχήλου είναι η προτιμώμενη μέθοδος screening για πρόωρο τοκετό σε δίδυμα – τα 25 mm είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο όριο στο δεύτερο τρίμηνο (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**)

Τόσο ο αυτόματος όσο και ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός είναι συχνότεροι στις δίδυμες από ό,τι στις μονήρεις κυήσεις². Περισσότερα από τα μισά δίδυμα γεννιούνται πριν τις 37 εβδομάδες κύησης (60% και 12% των τοκετών διδύμων συμβαίνουν πριν τις 37 και 32 εβδομάδες κύησης αντίστοιχα, και αυτά τα ποσοστά είναι 5.4 και 7.6 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα για μονήρεις κυήσεις)². Οι ασυμπτωματικές γυναίκες στις οποίες βρίσκεται βραχύς τράχηλος στο υπερηχογράφημα δεύτερου τριμήνου είναι γνωστό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό^{53,54}. Ωστόσο, η ευαισθησία αυτού του ευρήματος είναι χαμηλή, και το όριο μήκους τραχήλου που χρησιμοποιείται για τον ορισμό αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό είναι αμφιλεγόμενο. Μήκος τραχήλου <25 mm στις 18-24 εβδομάδες σε δίδυμη κύηση αποτελεί ένα μέτριο προγνωστικό παράγοντα για τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες, αλλά όχι πριν τις 37 εβδομάδες^{53,54}. Σε ασυμπτωματικές γυναίκες, μήκος τραχήλου ≤20 mm στις 20-24 εβδομάδες ήταν ο ακριβέστερος προγνωστικός παράγοντας για πρόωρο τοκετό πριν τις 32 και πριν τις 34 εβδομάδες (οι συνδυασμένες ευαισθησίες, ειδικότητες, θετικοί και αρνητικοί λόγοι πιθανοφάνειας [likelihood ratios, LRs] ήταν 39% και 29%, 96% και 97%, 10.1 και 9.0, και 0.64 και 0.74 αντίστοιχα). Μήκος τραχήλου ≤25mm στις 20–24 εβδομάδες είχε συνδυασμένο θετικό λόγο πιθανοφάνειας 9.6 για την πρόβλεψη πρόωρου τοκετού πριν τις 28 εβδομάδες^{53,54}. Η ακρίβεια πρόβλεψης του μήκους τραχήλου για πρόωρο τοκετό ήταν χαμηλή σε συμπτωματικές γυναίκες^{53,54} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Επιπλέον, δεν υπάρχει αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε αυτές τις γυναίκες. Ο κλινοστατισμός, η αγωγή με προγεστερόνη, ο τραχηλικός πεσσός Arabin ή τα τοκολυτικά από του στόματος δεν ελαττώνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε αυτές τις γυναίκες^{1,55-60}. Ωστόσο, η αγωγή με προγεστερόνη θα μπορούσε να ελαττώνει τον κίνδυνο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας⁵⁵. Η συνεχιζόμενη έρευνα μπορεί να αποσαφηνίσει τη διαχείριση σε αυτό το πεδίο σε εύθετο χρόνο (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 1+**).

Screening, διάγνωση και αντιμετώπιση της καθυστέρησης της αύξησης του εμβρύου (fetal growth restriction, FGR)

Διαγνωστικά κριτήρια και εξετάσεις για την επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου (selective fetal growth restriction, sFGR)

- Η επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου (sFGR) ορίζεται συμβατικά ως η κατάσταση στην οποία ένα έμβρυο έχει εκτιμώμενο βάρος <10^η εκατοστιαία θέση και η διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος μεταξύ των δύο διδύμων είναι >25% (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Το όριο του 20% για τη διαφορά μεταξύ των διδύμων φαίνεται αποδεκτό για τη διάκριση των κυήσεων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για κακή έκβαση (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).

Ο ορισμός, η αξιολόγηση και η διαχείριση της sFGR διαφέρουν ανάμεσα στους κλινικούς. Εάν και τα δύο δίδυμα έχουν εκτιμώμενο βάρος <10^η εκατοστιαία θέση, τα έμβρυα θα πρέπει να χαρακτηρίζονται μικρά για την ηλικία κύησης. Συμβατικά, ο όρος επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης αναφέρεται σε δίδυμες κυήσεις στις οποίες ένα από τα έμβρυα έχει εκτιμώμενο βάρος < 10^η εκατοστιαία θέση και η διαφορά μεταξύ των διδύμων είναι >25%^{61,62}. Το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων – Γυναικολόγων θεωρεί ότι μία διαφορά 15-25% στο εκτιμώμενο βάρος αποτελεί ασύμμετρη αύξηση των εμβρύων⁶³. Το όριο του 18% για τη διαφορά στο βάρος γέννησης βρέθηκε ότι προβλέπει τη δυσμενή έκβαση με τον βέλτιστο τρόπο⁶⁴. Μερικοί κλινικοί δεν λαμβάνουν υπόψη τη διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος μεταξύ των διδύμων (και απλά χρησιμοποιούν αντί αυτής το εκτιμώμενο βάρος <10^η εκατοστιαία θέση στο ένα έμβρυο). Επιπλέον, το όριο της διαφοράς βάρους που συνεπάγεται την καλύτερη πρόβλεψη δυσμενούς έκβασης πιθανώς ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κύησης⁶⁵. Το όριο του 20% για τη διαφορά βάρους φαίνεται να αποτελεί μία πραγματιστική επιλογή για τη διάκριση των κυήσεων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης (συμφωνία των συγγραφέων της Κατευθυντηρίου Οδηγίας). Η διαφορά του εκτιμώμενου βάρους υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο: ((βάρος του μεγαλύτερου διδύμου – βάρος του μικρότερου διδύμου) x 100)/βάρος του μεγαλύτερου διδύμου (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση, πρέπει να αναζητείται ένα αίτιο. Η διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα αναλυτικό υπερηχογράφημα της ανατομίας και έλεγχο για ιογενείς λοιμώξεις (κυτταρομεγαλοϊό, ερυθρά και τοξοπλάσμωση). Επίσης μπορεί να απαιτείται αμνιοπαρακέντηση για τον αποκλεισμό χρωμοσωμικών ανωμαλιών ως αίτιου της FGR⁶². Η επιλεκτική FGR στις μονοχοριονικές κυήσεις συμβαίνει κυρίως λόγω άνισης κατανομής της πλακουντιακής μάζας και αγγείωσης⁶⁶ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Screening για επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης σε δίδυμες κυήσεις

- Ο συνδυασμός των μετρήσεων της κεφαλής, της κοιλιάς και του μηρού αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου βάρους (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Εάν η διαφορά μεταξύ των διδύμων είναι ≥25%, πρέπει να γίνεται παραπομπή σε τριτοβάθμιο κέντρο ιατρικής του εμβρύου (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Η εκτίμηση του υπολογιζόμενου βάρους των εμβρύων είναι λιγότερο ακριβής στη δίδυμη κύηση από ό,τι στη μονήρη⁶⁷. Οι κλίμακες του εκτιμώμενου βάρους που περιλαμβάνουν συνδυασμό μετρήσεων της κεφαλής, της κοιλιάς και του μηρού είναι οι ακριβέστερες τόσο στις μονήρεις όσο

και στις δίδυμες κυήσεις⁶⁷. Επί του παρόντος, οι κλίμακες που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της αύξησης των εμβρύων στις δίδυμες κυήσεις είναι οι ίδιες που χρησιμοποιούνται και στις μονήρεις. Ωστόσο, στις δίδυμες κυήσεις παρατηρείται ελάττωση της αύξησης των εμβρύων σε σχέση με τις μονήρεις, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο⁶⁸. Αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο στις μονοχοριονικές διαμνιακές κυήσεις. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ανάγκη χρήσης ειδικών κλιμάκων για την καταγραφή και την παρακολούθηση της ανάπτυξης σε δίδυμες κυήσεις. Ωστόσο, η χρήση εξειδικευμένων κλιμάκων αύξησης για δίδυμα είναι αμφιλεγόμενη λόγω της ανησυχίας ότι η ελάττωση της αύξησης στο τρίτο τρίμηνο που παρατηρείται στις περισσότερες δίδυμες κυήσεις θα μπορούσε να προκαλείται από κάποιο βαθμό πλακουντιακής ανεπάρκειας, και επομένως θα απαιτούσε στενότερη παρακολούθηση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Η διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος μεταξύ των διδύμων παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο περιγεννητικού θανάτου⁶⁹. Ο σχετικός κίνδυνος για την πιθανότητα συνολικού περιγεννητικού θανάτου σε δίδυμα με διαφορά $\geq 25\%$ στο εκτιμώμενο βάρος βρέθηκε να είναι 7.3. Σύμφωνα με την οδηγία του National Institute for Health and Care Excellence του Ηνωμένου Βασιλείου, η διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος πρέπει να υπολογίζεται και να καταγράφεται σε κάθε υπερηχογράφημα από τις 20 εβδομάδες και μετά. Εάν αυτή η διαφορά φτάσει το 25% ή περισσότερο, θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε τριτοβάθμια μονάδα ιατρικής εμβρύου για εκτίμηση, αυξημένη παρακολούθηση του εμβρύου, περιλαμβανομένων των Doppler του, για προγραμματισμό του τοκετού όταν ενδείκνυται¹ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Ταξινόμηση των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων που περιπλέκονται με επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης

- Η ταξινόμηση της sFGR σε μονοχοριονικά δίδυμα εξαρτάται από το μοτίβο της τελοδιαστολικής ταχύτητας στο Doppler της ομφαλικής αρτηρίας (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Η ταξινόμηση της sFGR εξαρτάται από το μοτίβο της τελοδιαστολικής ταχύτητας στην ομφαλική αρτηρία (Εικόνα 4)⁷⁰. Στον Τύπο I, η κυματομορφή του Doppler στην ομφαλική αρτηρία έχει θετική τελοδιαστολική ροή. Στον Τύπο II, παρατηρείται απουσία ή ανεστραμμένη τελοδιαστολική ροή (absent/reversed end-diastolic flow, AREDF). Στον Τύπο III, παρατηρείται κυκλική / διαλείπουσα απουσία ή αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής. Το ποσοστό επιβίωσης στον Τύπο I της sFGR είναι μεγαλύτερο από 90% (ποσοστό ενδομήτριας θνησιμότητας ως 4%). Ο Τύπος II της sFGR σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου του μικρού διδύμου και/ή πολύ πρόωρου τοκετού με τον συνακόλουθο κίνδυνο της νευροαναπτυξιακής καθυστέρησης εάν το άλλο δίδυμο επιβιώσει (ενδομήτριος θάνατος κάποιου από τα δίδυμα ως και 29% και κίνδυνος νευροαναπτυξιακών συνεπειών ως και 15% για περιπτώσεις που γεννιούνται πριν από τις 30 εβδομάδες). Ο Τύπος III της sFGR σχετίζεται με κίνδυνο 10-20% για αιφνίδιο θάνατο του μικρού εμβρύου, ο οποίος είναι απρόβλεπτος (ακόμη και σε περιπτώσεις όπου τα

υπερηχογραφικά ευρήματα ήταν σταθερά). Επίσης, υπάρχει υψηλός (ως και 20%) σχετιζόμενος κίνδυνος νευρολογικής νοσηρότητας στο μεγαλύτερο έμβρυο που επιβιώνει (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++**).

Διαχείριση διδύμων κυήσεων που περιπλέκονται από επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης

- Σε διχοριονικές κυήσεις, η επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης θα πρέπει να παρακολουθείται όπως σε μονήρεις κυήσεις με καθυστέρηση της αύξησης (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την καθοδήγηση της διαχείρισης των μονοχοριονικών διδύμων με επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις που περιπλέκονται από sFGR, ο χρόνος του τοκετού θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την εκτίμηση των κινδύνων και του οφέλους και σύμφωνα με τις επιθυμίες των γονέων, με την καθοδήγηση συμβουλευτικής από γυναικολόγους και νεογνολόγους. Καθώς αυτά τα δίδυμα έχουν ξεχωριστές κυκλοφορίες, η κύηση μπορεί να αντιμετωπιστεί όπως και μία μονήρης κύηση με καθυστέρηση της αύξησης, με παρακολούθηση για προοδευτική επιδείνωση των Doppler της ομφαλικής αρτηρίας, της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και του φλεβώδους πόρου, και της βαθμολογίας στο βιοφυσικό προφίλ. Οι κυήσεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με τη σχετική εμπειρία. Τα στοιχεία για την καθοδήγηση της αντιμετώπισης των μονοχοριακών διδύμων που περιπλέκονται με sFGR είναι περιορισμένα. Οι επιλογές περιλαμβάνουν: συντηρητική αντιμετώπιση ακολουθούμενη από επίσπευση του τοκετού· καυτηρίαση με laser· ή απολίνωση του ομφαλίου λώρου του μικρού εμβρύου (ώστε να προστατευτεί το άλλο δίδυμο)⁷² (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**).

Παρακολούθηση δίδυμης κύησης που περιπλέκεται με επιλεκτική καθυστέρηση της αύξησης

- Σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις που περιπλέκονται με sFGR, τα Doppler του εμβρύου θα πρέπει να εξετάζονται περίπου κάθε δύο εβδομάδες, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης. Σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις που περιπλέκονται με sFGR, τα Doppler του εμβρύου θα πρέπει να εξετάζονται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Εάν υπάρχει ουσιαστικός κίνδυνος ενδομήτριας απώλειας ενός από τα δίδυμα πριν τις 26 εβδομάδες, μπορεί να συζητηθεί η επιλεκτική διακοπή εμβρύου (ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D)

Σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις που περιπλέκονται με sFGR, η ανάπτυξη των εμβρύων πρέπει να εξετάζεται τουλάχιστον ανά 2 εβδομάδες, και τα εμβρυικά Doppler (ομφαλική αρτηρία και MCA) τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα. Εάν το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας είναι παθολογικό, πρέπει να εξετάζεται η ροή του αίματος στον φλεβώδη πόρο. Ο στόχος κατά τη διαχείριση αυτών των κυήσεων είναι η παράταση της κύησης τουλάχιστον μέχρι την επίτευξη

βιωσιμότητας, αποφεύγοντας ταυτόχρονα τον ενδομήτριο θάνατο ενός εκ των διδύμων με τις συνακόλουθες σοβαρές συνέπειες για το δίδυμο που επιβιώνει. Σε διχοριονική δίδυμη κύηση που περιπλέκεται με sFGR, η παρακολούθηση θα μπορούσε να είναι αραιότερη, καθώς ο τοκετός δεν συνιστάται συνήθως πριν τις 32-34 εβδομάδες.

Στις περιπτώσεις όπου η εξέταση των Doppler υποδεικνύει ότι υπάρχει πραγματικός κίνδυνος εμβρικής απώλειας του ενός από τα δίδυμα πριν τις 26 εβδομάδες, θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή της επιλεκτικής διακοπής εμβρύου ώστε να προφυλαχθεί το δίδυμο που αναπτύσσεται φυσιολογικά από σοβαρή βλάβη εάν το μικρότερο δίδυμο πεθάνει ενδομητρίως. Η διαχείριση αυτών των περιπτώσεων είναι σύνθετη και θα πρέπει να συντονίζεται από ένα τριτοβάθμιο κέντρο ιατρικής του εμβρύου⁷². **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-)**.

Ο χρόνος τοκετού θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την εκτίμηση του καλώς έχειν των εμβρύων, του ρυθμού αύξησης, του βιοφυσικού προφίλ, της κυματομορφής του φλεβώδους πόρου και/ή της υπολογιστικής καρδιοτοκογραφίας (CTG), όταν είναι διαθέσιμη. Ωστόσο, επειδή ο κίνδυνος ενδομητρίου θανάτου σε αυτές τις κύσεις είναι αυξημένος, μπορεί να ενδείκνυται τοκετός ακόμη και πριν γίνουν εμφανείς ανωμαλίες στο Doppler του φλεβώδους πόρου ή στην υπολογιστική καρδιοτοκογραφία. Επιπλέον, η συχνότητα σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης σε μονοχοριονικά δίδυμα που περιπλέκονται με sFGR είναι περίπου 10% και σχετίζεται με παθολογικό Doppler ομφαλικής αρτηρίας, ενδομήτριο θάνατο του ενός εμβρύου και μικρή ηλικία κύησης στον τοκετό⁷³. Είναι ενδιαφέρον ότι οι κίνδυνοι για νεογνική νοσηρότητα, (38% έναντι 19%), ειδικά για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (32% έναντι 6%) και για εγκεφαλικές βλάβες, είναι υψηλότεροι για το μεγαλύτερο παρά για το μικρότερο δίδυμο⁷⁴. **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++)**.

Αντιμετώπιση του διδύμου που επιβιώνει μετά την απώλεια του άλλου διδύμου

- Όταν συμβαίνει ενδομήτριος θάνατος του ενός εμβρύου σε δίδυμη κύηση, η έγκυος θα πρέπει να παραπέμπεται σε τριτοβάθμιο κέντρο με σχετική εμπειρία (ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ).

Μετά από ενδομήτριο θάνατο του ενός διδύμου, οι παρακάτω επιπλοκές απαντώνται σε μονοχοριονικές και διχοριονικές κύσεις, αντίστοιχα⁷⁵⁻⁷⁷:

- Θάνατος του άλλου διδύμου: 15% και 3%.
- Πρόωρος τοκετός: 68% και 54%.
- Παθολογική κρανιακή απεικόνιση στο δίδυμο που επιβιώνει, μετά τη γέννηση: 34% και 16%.
- Νευροαναπτυξιακή επιδείνωση στο έμβryo που επιβιώνει: 26% και 2% **(ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2++)**.

Όταν ένα από τα έμβρυα πεθαίνει σε μονοχοριονική δίδυμη κύηση, το έμβryo που επιβιώνει μπορεί να χάσει μέρος του κυκλοφορούντος όγκου του αίματός του μέσα στο νεκρό δίδυμο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά σοβαρή υπόταση στο ζων έμβryo. Η υπόταση μπορεί

να οδηγήσει σε ελαττωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου και άλλων οργάνων, η οποία μπορεί με τη σειρά της να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη ή θάνατο (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Όταν συμβεί ενδομήτριος θάνατος του ενός εμβρύου σε μονοχοριονική κύηση, η έγκυος θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σε τριτοβάθμιο κέντρο με σχετική εμπειρία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει εξέταση των Doppler του εμβρύου, ιδιαίτερα της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV), στα πλαίσια της διερεύνησης σημείων εμβρυϊκής αναιμίας στο ζων δίδυμο. Η συντηρητική αντιμετώπιση (δηλαδή η συνέχιση της κύησης) είναι συχνά ο καταλληλότερος τρόπος δράσης. Η επίσπευση του τοκετού συνήθως δεν ενδείκνυται διότι, εάν το ζων έμβρυο έχει νευρολογική βλάβη, αυτό συχνά έχει ήδη συμβεί όταν διαγιγνώσκεται ο θάνατος του εμβρύου. Εάν η κύηση είναι τελειόμηνη τότε έχει νόημα ο άμεσος τοκετός, εάν όμως είναι πρόωρη συνήθως συνιστάται η παράταση της κύησης προς όφελος του ζώντος διδύμου (με την έννοια της αύξησης της ωρίμανσής του). Απαιτείται λεπτομερής συμβουλευτική των γονέων. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει μία εξήγηση του κινδύνου ότι μπορεί να υπάρχει σημαντική μακροπρόθεσμη νοσηρότητα (νευρολογική ή άλλη) στο ζων δίδυμο, αλλά ότι η βλάβη αυτή μπορεί να έχει ήδη συμβεί και μπορεί να είναι πολύ αργά ώστε ένας επείγων τοκετός να προλάβει τη βλάβη. Σε βραχυπρόθεσμη βάση, το ζων δίδυμο πρέπει να εξετάζεται για σημεία συνεχιζόμενης εμβρυϊκής καταστολής με CTG ή Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας για διερεύνηση για εμβρυϊκή αναιμία⁷⁸. Εάν επιλεγεί συντηρητική αντιμετώπιση, πρέπει να προγραμματίζεται εξέταση της βιομετρίας και των Doppler της ομφαλικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κάθε 2-4 εβδομάδες, και να εξετάζεται ο τοκετός στις 34-36 εβδομάδες μετά από ένα σχήμα κορτικοστεροειδών στη μητέρα. Εάν η MCA-PSV είναι φυσιολογική κατά τις πρώτες λίγες μέρες, είναι απίθανο να συμβεί αναιμία αργότερα. Η απεικόνιση του εγκεφάλου του ζώντος εμβρύου για στοιχεία εγκεφαλικής νοσηρότητας πρέπει να γίνεται περίπου 4-6 εβδομάδες μετά τον θάνατο του άλλου διδύμου. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι το ζων έμβρυο έχει υποστεί σοβαρή νευρολογική βλάβη, θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή της όψιμης διακοπής κύησης. Συνιστάται νευροαναπτυξιακή εκτίμηση του ζώντος διδύμου στην ηλικία των 2 ετών. Υπάρχουν κάποιες αναφορές ενδομήτριας μετάγγισης σε αναιμικό ζων δίδυμο, αλλά είναι άγνωστο κατά πόσον αυτή προλαμβάνει τη μακροχρόνια νευρολογική νοσηρότητα⁷⁹⁻⁸¹ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΜΟΝΟΧΟΡΙΑΚΗ ΔΙΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

Οι επιπλοκές που συμβαίνουν μόνο σε μονοχοριακές δίδυμες κύσεις περιλαμβάνουν το TTTS, το TAPS, την ακολουθία TRAP, τη μονοαμνιακή κύηση και τα σιαμαία δίδυμα.

Screening, διάγνωση, σταδιοποίηση και αντιμετώπιση του συνδρόμου μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS).

Ως και ένα τρίτο των διδύμων κυήσεων είναι μονοχοριονικές. Σε όλα σχεδόν τα μονοχοριονικά δίδυμα, ο πλακούντας περιέχει αγγειακές αναστομώσεις που συνδέουν τις δύο εμβρυϊκές κυκλοφορίες. Η αγγειοαρχιτεκτονική αυτών των αγγειακών αναστομώσεων είναι αυτή που καθορίζει το επίπεδο κινδύνου. Τα μονοχοριονικά δίδυμα βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη

TTTS όταν υπάρχει άνιση αιμοδυναμική και ισορροπία στο αμνιακό υγρό⁸²⁻⁸⁵. Η διάγνωση του TTTS απαιτεί την παρουσία σημαντικής ανισορροπίας στην ποσότητα του αμνιακού υγρού. Το έμβρυο «δότης» έχει βαθύτερη λίμνη (DVP) <2 cm (ολιγάμνιο), ενώ το έμβρυο «δέκτης» έχει DVP >8 cm (πολυυδράμνιο). Στην Ευρώπη, η διάγνωση του πολυυδραμνίου τίθεται όταν η DVP είναι ≥ 8 cm στις ≤ 20 εβδομάδες και ≥ 10 cm σε κύηση μεγαλύτερη των 20 εβδομάδων. Η διαφορά μεγέθους είναι ένα συχνό εύρημα, αλλά δεν είναι ουσιαστικό για τη διάγνωση. Το TTTS αναπτύσσεται στο 10-15% των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων και σχετίζεται με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί σε απώλεια των εμβρύων ως και στο 90% των περιπτώσεων, με ποσοστά νοσηρότητας πάνω από 50% στα έμβρυα που επιβιώνουν^{84,85}. Η πρώιμη διάγνωση, ωστόσο, μπορεί να επιτρέψει την παρέμβαση με εμβρυοσκοπική laser καυτηρίαση των αναστομώνσεων, η οποία βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Η θεραπεία με laser σε αυτές τις κυήσεις οδηγεί σε 60-70% επιβίωση και των δύο εμβρύων και 80-90% επιβίωση τουλάχιστον ενός διδύμου⁸⁵⁻⁸⁷.

Σταδιοποίηση του TTTS

- Αν και η σταδιοποίηση κατά Quintero δεν προβλέπει πάντοτε με ακρίβεια την έκβαση ή τη χρονολογική εξέλιξη του TTTS, παραμένει το σύστημα εκλογής για την ταξινόμηση του TTTS (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Το TTTS σήμερα ταξινομείται σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά Quintero (Πίνακας 1)^{82,83}. Έχει σημειωθεί ότι η νόσος Σταδίου 1 δεν συνδέεται απαραίτητα με τις καλύτερες εκβάσεις. Για παράδειγμα, κάποιοι δέκτες σε κυήσεις που κατηγοριοποιούνται ως στάδιο 1 TTTS κατά Quintero μπορεί να έχουν κάποιο βαθμού καρδιακή δυσλειτουργία⁸⁸⁻⁹⁰. Μία άλλη κριτική είναι ότι δεν αντιπροσωπεύει μία χρονολογική σειρά επιδείνωσης, π.χ. το Στάδιο 1 μπορεί να γίνει Στάδιο 5 χωρίς πέρασμα από τα Στάδια 2,3 και 4, και δεν προβλέπει καλά την επιβίωση μετά από θεραπεία. Όταν με την προσθήκη επιπλέον καρδιαγγειακών παραγόντων διασπρωματώνονται πρόσθετα χαρακτηριστικά του συνδρόμου ανεξάρτητα από τη σταδιοποίηση κατά Quintero, αυτά δεν βελτιώνουν την πρόβλεψη της έκβασης μετά από θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση, το σύστημα σταδιοποίησης κατά Quintero παραμένει το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο για την ταξινόμηση της διδυμης κύησης που επιπλέκεται από TTTS (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+**).

Screening για TTTS

- Σε μονοχοριονικές διδυμες κυήσεις, το screening για TTTS πρέπει να αρχίζει στις 16 εβδομάδες, και τα υπερηχογραφήματα να επαναλαμβάνονται στη συνέχεια ανά 2 εβδομάδες (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Πίνακας 1 Σύστημα σταδιοποίησης κατά Quintero⁸²

Στάδιο	Ταξινόμηση
I	Ακολουθία πολυυδραμνίου-ολιγαμνίου: DVP>8 cm στο δίδυμο δέκτη και DVP<2 cm στο δίδυμο δότη
II	Ουροδόχος κύστη μη ορατή υπερηχογραφικά στο δίδυμο δότη
III	Απούσα ή ανεστραμμένη διαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία, αναστροφή του α-κύματος στον φλεβώδη πόρο, παλμική ομφαλική φλεβική ροή σε οποιοδήποτε από τα δίδυμα
IV	Ύδρωπας σε ένα ή και τα δύο δίδυμα
V	Θάνατος του ενός ή και των δύο διδύμων

DVP: βαθύτερη κάθετη λίμνη (deepest vertical pocket)

Η παρακολούθηση των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων για την ανάπτυξη TTTS πρέπει να αρχίζει με ένα υπερηχογράφημα στις 16 εβδομάδες κύησης· τα υπερηχογραφήματα θα πρέπει να επαναλαμβάνονται ανά 2 εβδομάδες από εκεί και πέρα. Σε κάθε υπερηχογράφημα, ο εξεταστής πρέπει να σημειώνει και να καταγράφει στοιχεία σχετικά με την αναδίπλωση της μεμβράνης που χωρίζει τα δίδυμα και να μετρά τη βαθύτερη λίμνη αμνιακού υγρού για κάθε έμβρυο. Εάν υπάρχει σημαντική ανισότητα στη μέτρηση του DVP ή υπάρχει εισολκή της μεμβράνης, τότε μπορεί να απαιτείται συχνότερη υπερηχογραφική παρακολούθηση. Το TTTS είναι πολύ λιγότερο συχνό σε μονοχοριονικές μονοαμνιακές (MCMA) από ό,τι σε μονοχοριονικές διαμνιακές (MCDA) δίδυμες κυήσεις· τα υπερηχογραφικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν πολυυδράμνιο στον κοινό αμνιακό σάκο και ανισομεγέθεις ουροδόχους κύστες.

Πρόγνωση μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων με ασυμμετρία στο αμνιακό υγρό

- Οι μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις με μη επιπλεγμένη ασυμμετρία στον όγκο του αμνιακού υγρού μπορούν να παρακολουθούνται σε εβδομαδιαία βάση για τον αποκλεισμό εξέλιξης σε TTTS (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Οι μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις με ασυμμετρία στο αμνιακό υγρό μεταξύ των διδύμων, η οποία δεν πληροί το κριτήριο των 8 cm/2 cm (με άλλα λόγια βρίσκεται στο «φυσιολογικό» εύρος), και φυσιολογικές μετρήσεις στο Doppler της ομφαλικής αρτηρίας, σχετίζονται με καλή έκβαση (συνολική επιβίωση 93%) και χαμηλό κίνδυνο (14%) εξέλιξης σε σοβαρό TTTS⁹¹⁻⁹³. Ωστόσο, αποτελεί κοινή πρακτική για αυτές τις κυήσεις να παρακολουθούνται αρχικά σε εβδομαδιαία βάση, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει εξέλιξη σε TTTS (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+**).

Θεραπεία του TTTS

- Η καυτηρίαση των αναστομώνσεων με laser αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για TTTS σταδίου Quintero II και άνω (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: A**).
- Η συντηρητική αντιμετώπιση με στενή παρακολούθηση, ή η καυτηρίαση με laser μπορούν να συζητηθούν για τις περιπτώσεις σταδίου I Quintero (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: B**).
- Όταν η θεραπεία με laser δεν είναι διαθέσιμη, οι επανειλημμένες εκκενωτικές αμνιοπαρακεντήσεις αποτελούν αποδεκτή εναλλακτική μετά τις 26 εβδομάδες κύησης (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: A**).

Το TTTS που διαγιγνώσκεται πριν τις 26 εβδομάδες κύησης αντιμετωπίζεται καλύτερα με καυτηρίαση των αναστομώνσεων με laser, καθώς τα δεδομένα δείχνουν ότι αυτή οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις εκκενωτικές αμνιοπαρακεντήσεις ή τη διατομή της μεμβράνης που διαχωρίζει τα δίδυμα⁸⁵ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 1+**). Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα στάδια κατά Quintero από II και άνω θα απαιτήσουν θεραπεία, και πολλά κέντρα

αντιμετωπίζουν το στάδιο Quintero I συντηρητικά. Ωστόσο, αν δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία στη laser καυτηρίαση, οι εκκενωτικές αμνιοπαρακεντήσεις αποτελούν μία αποδεκτή εναλλακτική για κήσεις στις οποίες διαγιγνώσκεται TTTS μετά τις 26 εβδομάδες⁸⁵. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν κάποια δεδομένα που δείχνουν ότι η καυτηρίαση με laser αποτελεί και πάλι τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του TTTS, ανεξάρτητα αν αυτό διαγιγνώσκεται πρώιμα (πριν τις 16 εβδομάδες) ή όψιμα (μετά τις 26 εβδομάδες)^{93,94}. Τόσο η συντηρητική αντιμετώπιση με στενή παρακολούθηση όσο και η θεραπεία με laser αποτελούν λογικές επιλογές στο στάδιο 1 του TTTS, εν αναμονή των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν τη συντηρητική αντιμετώπιση με τη θεραπεία με laser. Εάν επιλεγεί συντηρητική θεραπεία για το στάδιο Quintero I, το επιδεινούμενο πολυυδράμνιο, η δυσφορία της μητέρας και η βράχυνση του τραχήλου αποτελούν «επείγοντα» κριτήρια που σηματοδοτούν την ανάγκη να προχωρήσουμε με εμβρυοσκοπική θεραπεία με laser. Σε μία συστηματική ανασκόπηση για την αντιμετώπιση κήσεων με TTTS σταδίου I, η συνολική επιβίωση φάνηκε να είναι παρόμοια για τις περιπτώσεις που έλαβαν θεραπεία με laser ή συντηρητική αντιμετώπιση (85% και 86%, αντίστοιχα), αλλά ήταν κάπως μικρότερη για αυτές που υποβλήθηκαν σε εκκενωτική αμνιοπαρακέντηση (77%)⁹⁵ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**).

Μετά από θεραπεία με laser, το ποσοστό υποτροπής του TTTS φτάνει ως και 14%, και πιθανώς οφείλεται σε αναστομώσεις που διέφυγαν κατά τον χρόνο της αρχικής θεραπείας με laser⁹⁶ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**). Ο κίνδυνος υποτροπής του TTTS και εμφάνισης TAPS (ακολουθίας αναιμίας – πολυκυτταραιμίας διδύμων) ελαττώνεται με χρήση της τεχνικής Solomon (laser διχορονικοποίηση στον ισημερινό), συγκριτικά με την αυστηρά επιλεκτική τεχνική^{86,87} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 1+**).

Μία άλλη επιλογή για την αντιμετώπιση του σοβαρού TTTS είναι η επιλεκτική διακοπή της κύησης με χρήση διπολικής διαθερμίας, θερμοπηξίας με laser ή με καταστροφή με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) ενός από τους ομφάλιους λώρους. Αυτό σημαίνει ότι το συγκεκριμένο έμβρυο θυσιάζεται με την ελπίδα να προστατευτεί το άλλο δίδυμο από θάνατο ή εγκεφαλική βλάβη. Σπάνια οι γονείς μπορεί να επιλέξουν τη διακοπή ολόκληρης της κύησης.

Παρακολούθηση και βέλτιστη ηλικία κύησης για τοκετό σε δίδυμες κήσεις με TTTS

- Μία κοινή πρακτική είναι η εβδομαδιαία υπερηχογραφική εκτίμηση για τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη θεραπεία και μετά ανά 2 εβδομάδες εφόσον υπάρξει κλινική ένδειξη υποστροφής (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).
- Στην περίπτωση της απώλειας ενός εμβρύου (μετά από το laser), πρέπει να εξετάζεται η επιλογή της απεικόνισης του εγκεφάλου του διδύμου που επιβίωσε μετά από 4-6 εβδομάδες, και πρέπει να πραγματοποιείται νευροαναπτυξιακή εκτίμηση στην ηλικία των 2 ετών (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να καθοδηγούν για τη συχνότητα της υπερηχογραφικής παρακολούθησης μετά από τη θεραπεία του TTTS. Ωστόσο, η θεραπεία θα πρέπει να οδηγεί σε επαναφορά του αμνιακού υγρού σε φυσιολογικά όρια εντός 14 ημερών⁹⁷. Η καρδιακή

δυσλειτουργία γενικά ομαλοποιείται στον δέκτη μέσα σε 1 μήνα, ενώ ο δότης παρουσιάζει μία παροδική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας⁹⁸ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2+**). Μία κοινή πρακτική είναι η εβδομαδιαία υπερηχογραφική εκτίμηση για τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, και μετά από κλινικές ενδείξεις υποστροφής η εκτίμηση γίνεται ανά δύο εβδομάδες. Σε κάθε υπερηχογραφική εξέταση πρέπει να αξιολογείται η βαθύτερη λίμνη αμνιακού υγρού, η βιομετρία (ανά 2 εβδομάδες), και τα Doppler της ομφαλικής, της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (μέγιστη συστολική ταχύτητα) και του φλεβώδους πόρου και στα δύο έμβρυα. Σε κάθε περίπτωση, 8% όλων αυτών των διδύμων, είτε πρόκειται για τον δότη είτε για τον δέκτη, θα έχουν στένωση της πνευμονικής αρτηρίας στην ηλικία των 10 ετών⁹⁹ και 4% των εμβρύων που επιβιώνουν πάσχουν από ενδομήτρια εγκεφαλική βλάβη¹⁰⁰ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**). Σε αυτή την υπερηχογραφική παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται λεπτομερής εξέταση του εγκεφάλου, της καρδιάς και των άκρων (κίνδυνος ακρωτηριασμού δευτεροπαθώς λόγω θρόμβων ή αμνιακών ταινιών). Λειτουργικά καρδιακά προβλήματα και ενδομήτριες εγκεφαλικές βλάβες μπορεί να γίνουν εμφανή μόνο στο τρίτο τρίμηνο. Μερικά κέντρα εμβρυϊκής ιατρικής παρέχουν μαγνητική τομογραφία (MRI) του εμβρυϊκού εγκεφάλου στις 30 εβδομάδες σε όλα τα έμβρυα που επιβιώνουν μετά από θεραπεία με laser, προκειμένου να ανιχνευθούν ανωμαλίες όπως διαταραχές της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των νευρώνων. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ώστε να υποστηριχθεί αυτή η πρακτική, και είναι άγνωστο ποια είναι η ειδικότητα της διάγνωσης και πώς αυτή μεταφράζεται σε μακροπρόθεσμη νευρολογική νοσηρότητα¹⁰¹. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο και τρόπο τοκετού για μονοχοριονικά δίδυμα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με laser για TTTS, αλλά η γενική συναίνεση είναι ότι πρέπει να γίνεται στις 34 εβδομάδες κύησης, μετά από ένα σχήμα στεροειδών¹⁰². Ωστόσο, είναι επίσης λογικό να εφαρμοστεί μία στρατηγική παρόμοια εκείνης που ισχύει για όλα τα μονοχοριονικά δίδυμα, με τοκετό στις 34 εβδομάδες εφόσον υπάρχει παθολογία που επιμένει, και τοκετό ως τις 37 εβδομάδες όταν υπάρχει πλήρης υποστροφή. Ο βέλτιστος τρόπος τοκετού μετά από θεραπεία με laser δεν έχει καθοριστεί.

Οι δίδυμες κυήσεις που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με laser για TTTS πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου για δυσμενή έκβαση, ακόμη και όταν επιτυγχάνεται ομαλοποίηση του αμνιακού υγρού (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**). Σε κυήσεις που περιπλέκονται με απώλεια του ενός εμβρύου (μετά το laser), θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή της απεικόνισης του εγκεφάλου μετά από 4-6 εβδομάδες, και θα πρέπει να πραγματοποιείται νευροαναπτυξιακή εκτίμηση στην ηλικία των 2-3 ετών.

Κίνδυνος εγκεφαλικών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακής καθυστέρησης σε δίδυμες κυήσεις με TTTS

Οι μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις που περιπλέκονται με TTTS, ενδομήτριο θάνατο του ενός εμβρύου, επιλεκτική καθυστέρηση της εμβρυϊκής αύξησης ή ακολουθία αναιμίας – πολυκυτταραιμίας διδύμων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανωμαλίες του εγκεφάλου και νευροαναπτυξιακή αναπηρία^{73, 103-105}. Σε κυήσεις που περιπλέκονται με TTTS, αναφέρονται εγκεφαλικές ανωμαλίες στο 5% των εμβρύων που υποβάλλονται σε καυτηρίαση των αγγειακών αναστομών με laser, στο 14% μετά από επανειλημμένες εκκενωτικές αμνιοπαρακεντήσεις και στο 21% μετά από συντηρητική αντιμετώπιση¹⁰⁴ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**). Τόσο οι

δότες όσο και οι δέκτες βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης είτε ισχαιμικών είτε αιμορραγικών βλαβών¹⁰⁴. Σε μία διάμεση ηλικία 34 μηνών μετά από θεραπεία με laser για TTTS, 7% των παιδιών είχαν μείζονες νευρολογικές ανωμαλίες^{106,107} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**). Η νευροαναπτυξιακή έκβαση στην ηλικία των 6 ετών ήταν παρόμοια με αυτήν στην ηλικία των 2 ετών και 10 μηνών, με 9% των παιδιών να παρουσιάζουν μείζονα νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση¹⁰⁸ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**).

Screening, διάγνωση και αντιμετώπιση της ακολουθίας αναιμίας – πολυκυτταραιμίας διδύμων (twin anemia – polycythemia sequence, TAPS)

- Η προγεννητική διάγνωση της TAPS βασίζεται στην ανεύρεση ασύμμετρων ανωμαλιών στα Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).
- Τα δεδομένα σχετικά με την έκβαση και τη βέλτιστη αντιμετώπιση της TAPS είναι λίγα, για τον λόγο αυτόν οι θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξατομικεύονται και να συζητώνται με τους γονείς (**ΣΗΜΕΙΟ ΟΡΘΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**).

Η κατανόηση της φυσικής ιστορίας και των συνεπειών της TAPS στο έμβρυο και στο νεογνό είναι ακόμη υπό εξέλιξη. Επιπλέον, η βέλτιστη θεραπεία, και η συχνότητα και ο τρόπος παρακολούθησης δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Η επίπτωση της TAPS που αναπτύσσεται αυτόματα σε MCDA δίδυμα είναι ως 5%. Ωστόσο, μπορεί να περιπλέξει ως και το 13% των περιπτώσεων TTTS μετά από θεραπεία με laser⁹⁶. Η TAPS πιστεύεται ότι οφείλεται στην παρουσία πολύ μικρών αρτηριοφλεβικών αναστομών (<1 mm) οι οποίες επιτρέπουν τη βραδεία μετάγγιση αίματος από τον δότη προς τον δέκτη, οδηγώντας σε σημαντικά διαφορετικές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης στη γέννηση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**). Η διάγνωση της TAPS μετά τη γέννηση γίνεται με βάση το εύρημα της χρόνιας αναιμίας (περιλαμβανομένης της δικτυοερυθροκυττάρωσης) στον δότη και της πολυκυτταραιμίας στον δέκτη. Τα κριτήρια για τη διάγνωση περιλαμβάνουν τη διαφορά πάνω από 8 g/dL στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των διδύμων, και τουλάχιστον ένα μεταξύ, είτε λόγου δικτυοερυθροκυττάρων μεγαλύτερου από 1.7, είτε μικρών αγγειακών αναστομών (διαμέτρου <1 mm) στον πλακούντα^{109,110}. Η προγεννητική διάγνωση της TAPS βασίζεται στο εύρημα των ασύμμετρων ανωμαλιών στα Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, περιλαμβανομένης της MCA-PSV >1.5 πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής (multiples of the median, MoM) στον δότη, το οποίο είναι ενδεικτικό εμβρυϊκής αναιμίας, και της MCA-PSV <1.0 MoM στον δέκτη, το οποίο είναι ενδεικτικό πολυκυτταραιμίας. Επιπρόσθετα υπερηχογραφικά ευρήματα στην TAPS περιλαμβάνουν διαφορές στην ηχογένεια και στο πάχος του πλακούντα, με ένα ανοιχτόχρωμο, πεπαχυσμένο τμήμα που αντιστοιχεί στον δέκτη, και ένα ανηχοϊκό λεπτό τμήμα που αντιστοιχεί στον δότη. Η υφή του ήπατος στο πολυκυτταραιμικό δίδυμο μπορεί να έχει εμφάνιση «έναστρου ουρανού» λόγω ελαττωμένης ηχογένειας του ηπατικού παρεγχύματος και αυξημένης φωτεινότητας των τοιχωμάτων των πυλαίων φλεβιδίων. Η προγεννητική και μεταγεννητική σταδιοποίηση με βάση τον βαθμό βαρύτητας φαίνονται στον Πίνακα 2^{109,110} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Πίνακας 2. Προγεννητική και μεταγεννητική σταδιοποίηση της ακολουθίας αναιμίας – πολυκυτταραιμίας διδύμων (TAPS)^{109,110}

Στάδιο	Προγεννητική σταδιοποίηση	Μεταγεννητική σταδιοποίηση: Διαφορά Hb μεταξύ των διδύμων (g/dL)
1	MCA-PSV δότη >1.5 MoM και MCA-PSV δέκτη <1.0 MoM, χωρίς άλλα σημεία εμβρυϊκής δυσπραγίας	>8.0
2	MCA-PSV δότη >1.7 MoM και MCA-PSV δέκτη <0.8 MoM, χωρίς άλλα σημεία εμβρυϊκής δυσπραγίας	>11.0
3	Στάδιο 1 ή 2 και καρδιακή καταστολή στον δότη (απουσία ή αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία, ή αυξημένη αντίσταση ή ανάστροφη ροή στον φλεβώδη πόρο)	>14.0
4	Ύδρωπας στο δίδυμο δότη	>17.0
5	Θάνατος του ενός ή και των δύο εμβρύων μετά από TAPS	>20.0

MCA: μέση εγκεφαλική αρτηρία, PSV: μέγιστη συστολική ταχύτητα, MoM: πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής, Hb: αιμοσφαιρίνη

Η έκβαση των διδύμων κυήσεων που περιπλέκονται με TAPS είναι ποικίλη. Η σοβαρή TAPS μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο και των δύο εμβρύων. Στο άλλο άκρο του φάσματος, η ήπια TAPS μπορεί να πάλι να επιτρέψει τη γέννηση δύο υγιών νεογνών (πέρα από την ύπαρξη σημαντικής διαφοράς στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο). Φαίνεται ότι η κύρια νεογνική νοσηρότητα είναι η αναιμία (που απαιτεί μετάγγιση) και η πολυκυτταραιμία (που πιθανώς απαιτεί μερική αφαιμαξομετάγγιση)¹¹¹. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης σε νεογνά με TAPS¹¹². Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε μονοχοριονικά δίδυμα που περιπλέκονται με TAPS, ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακής καθυστέρησης είναι αυξημένος (20%)¹¹³. Για τον λόγο αυτόν συνιστάται απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και νευροαναπτυξιακή εκτίμηση στην ηλικία των 2 ετών (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Οι επιλογές αντιμετώπισης εξαρτώνται από την ηλικία κύησης κατά τη διάγνωση, την επιλογή των γονέων, τη σοβαρότητα της νόσου και την τεχνική δυνατότητα της ενδομήτριας θεραπείας. Για τον λόγο αυτόν, η αντιμετώπιση των διδύμων κυήσεων που περιπλέκονται από TAPS θα πρέπει να εξατομικεύεται. Οι συνηθέστερες επιλογές περιλαμβάνουν τη συντηρητική αντιμετώπιση, τον πρώιμο τοκετό, τη θεραπεία με laser ή την ενδομήτρια μετάγγιση (intrauterine transfusion, IUT) για το αναιμικό δίδυμο και τον συνδυασμό ενδομήτριας μετάγγισης για το αναιμικό δίδυμο και της μερικής αφαιμαξομετάγγισης ώστε να αραιωθεί το αίμα στο πολυκυτταραιμικό δίδυμο¹¹⁴. Ως screening για TAPS, η MCA-PSV θα πρέπει να μετρείται από τις 20 εβδομάδες και πέρα και στα δύο έμβρυα, όπως και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των περιπτώσεων που έχουν θεραπευτεί για TTTS. Η πρόληψη του TAPS μέσω τροποποίησης της τεχνικής της εμβρυοσκοπικής καυτηρίασης των αναστομών με laser παραμένει ο καλύτερος τρόπος πρόληψης της νοσηρότητας^{87,115} (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Ακολουθία ανεστραμμένης αρτηριακής αιμάτωσης διδύμων (twin reversed arterial perfusion [TRAP] sequence)

- Οι πιθανότητες επιβίωσης του εμβρύου-αντλίας αυξάνονται με τη χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών (π.χ. θερμοπηξίας ομφαλίου λώρου, απολίνωσης λώρου και φωτοπηξίας των αναστομών, καθώς και ενδοεμβρυϊκών μεθόδων), κατά προτίμηση πριν τις 16 εβδομάδες κύησης (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).

Η ακολουθία TRAP είναι μία σπάνια επιπλοκή της μονοχοριονικής δίδυμης κύησης (1% των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων και 1 στις 35.000 κυήσεις συνολικά). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μίας TRAP ή ακαρδιακής μάζας που αιματώνεται από ένα φαινομενικά υγιές (αντλία) δίδυμο (Εικόνα 5)¹¹⁶. Η αιμάτωση γίνεται με ανάστροφο τρόπο μέσω αρτηριο-αρτηριακών αναστομών, συνήθως μέσω μίας κοινής θέσης εισφύσεως των λώρων¹¹⁷. Αυτός ο χαρακτηριστικός αγγειακός διακανονισμός προδιαθέτει σε υπερδυναμική κυκλοφορία και προοδευτική υψηλής παροχής καρδιακή ανεπάρκεια στο δίδυμο-αντλία¹¹⁷. Ο κίνδυνος απώλειας

του εμβρύου-αντλίας σε συντηρητική αντιμετώπιση της TRAP είναι ως και 30% μέχρι τις 18 εβδομάδες κύησης¹¹⁸ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Διαφορετικές ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η θερμοπηξία του ομφαλίου λώρου, η απολίνωση του λώρου και η φωτοπηξία των αναστομώνσεων, καθώς και ενδοεμβρυϊκές μέθοδοι, όπως η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες και το ενδοεμβρυϊκό laser, πραγματοποιούνται ως μέσα πρόληψης της απώλειας του εμβρύου-αντλίας (Εικόνα 5)¹¹⁹. Το ποσοστό επιβίωσης του εμβρύου – αντλίας με αυτές τις θεραπευτικές μεθόδους είναι περίπου 80%. Οι κύσεις με ακολουθία TRAP συνήθως παρακολουθούνται τακτικά, ώστε να πραγματοποιηθεί ενδομήτρια θεραπεία εάν η επιβάρυνση της καρδιάς στο έμβρυο – αντλία γίνει εμφανής ή εάν υπάρχει αυξημένη αιμάτωση (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης πολυυδραμνίου) και αύξηση της μάζας της TRAP¹¹⁹. Για τους λόγους αυτούς ενδείκνυται προσεκτικός έλεγχος και υπερηχογραφική παρακολούθηση σε τριτοβάθμιο κέντρο εμβρυϊκής ιατρικής. Ωστόσο, η στενή παρακολούθηση με υπερηχογραφήματα και Doppler δεν προλαμβάνει τον αιφνίδιο θάνατο. Όταν είναι απαραίτητη η θεραπεία, φαίνεται να είναι προτιμότερη πριν από τις 16 εβδομάδες κύησης¹²⁰. Το ποσοστό πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες κύησης είναι περίπου 10%¹²⁰. Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν μία αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην ηλικία κύησης κατά τη θεραπεία και στην ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Έτσι, η επιβίωση μπορεί να αυξάνει με επιλεκτική παρέμβαση στις 12-14 εβδομάδες κύησης¹²¹. Ωστόσο, είναι σημαντικό να επισημάνουμε τον μη παρεμβατικό σχεδιασμό των μελετών και το μικρό τους μέγεθος, τα οποία δεν επιτρέπουν την εκτίμηση του ποσοστού εμβρυϊκής απώλειας σε σύγκριση με εκείνο μετά από παρέμβαση αργότερα στην κύηση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Μονοχοριονικά μονοαμνιακά (monochorionic monoamniotic, MCMA) δίδυμα

- Η περιέλιξη (μπέρδεμα) των ομφαλίων λώρων υπάρχει σχεδόν πάντοτε στα MCMA δίδυμα και δεν φαίνεται να συντελεί στη νοσηρότητα και θνησιμότητά τους (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).
- Συνιστάται τοκετός με καισαρική τομή στις 32-34 εβδομάδες (**ΒΑΘΜΟΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ: D**).

Οι MCMA κύσεις αποτελούν περίπου το 5% των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων¹²². Το αναφερόμενο ποσοστό περιγεννητικής απώλειας πριν τις 16 εβδομάδες κύησης είναι ως και 50%¹²³ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**). Οι περισσότερες απώλειες αποδίδονται σε ανωμαλίες των εμβρύων και αυτόματες εκτρώσεις¹²³ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**). Η αντιμετώπιση αυτών των κυήσεων μπορεί να είναι πολύπλοκη και πρέπει να γίνεται σε κέντρα με τη σχετική εμπειρία. Το ποσοστό απώλειας έχει βελτιωθεί, από 40% στην παλιότερη βιβλιογραφία¹²⁴⁻¹²⁶ σε 10-15% σε πρόσφατες μελέτες¹²⁷ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**). Σε μία μελέτη κοόρτης που περιλάμβανε 98 MCMA δίδυμες κυήσεις, το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας (από τις 20 εβδομάδες κύησης ως τις 28 ημέρες μετά τη γέννηση) ήταν 19%¹²⁸. Ωστόσο, το ποσοστό ήταν 17% μετά τον αποκλεισμό των εμβρύων με θανατηφόρο ανωμαλία. Μετά τις 32 εβδομάδες κύησης μόνο 2 κυήσεις περιεπλάκησαν με περιγεννητική θνησιμότητα (4%). Η επίπτωση του TTTS και της εγκεφαλικής βλάβης ήταν 6% και 5%, αντίστοιχα¹²⁸ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Ο συνιστώμενος χρόνος τοκετού ποικίλλει από τις 32 ως τις 36 εβδομάδες κύησης. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι MCMA δίδυμες κυήσεις βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο σε σχέση με τους άλλους τύπους δίδυμης κύησης και πρέπει να γεννιούνται με καισαρική τομή μεταξύ 32 και 34 εβδομάδων κύησης (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**). Αυτό βασίζεται στο εύρημα ότι, μετά τις 32+4 εβδομάδες κύησης, ο κίνδυνος ενδομητρίου θανάτου είναι μεγαλύτερος στις MCMA κυήσεις που συνεχίζουν σε σχέση με τον κίνδυνο μη αναπνευστικών νεογνικών επιπλοκών όταν γίνεται τοκετός των διδύμων¹²⁹. Για τον λόγο αυτό, ο καθορισμός του χρόνου τοκετού πρέπει να γίνεται με εξατομικευμένη εκτίμηση αυτών των κυήσεων.

Είναι σημαντικό να συνειδητοποιηθεί ότι η περιέλιξη (μπέρδεμα) των ομφαλίων λώρων υπάρχει σε όλα σχεδόν τα μονοαμνιακά δίδυμα που εξετάζονται συστηματικά με υπερηχογράφημα και έγχρωμο Doppler¹³⁰. Μία συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε συνολικά 114 ζεύγη μονοαμνιακών διδύμων (228 έμβρυα) με περιέλιξη των λώρων συμπέρανε ότι η περιέλιξη δεν συντελεί στην προγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα στη μονοαμνιακή δίδυμη κύηση¹²⁷. Επιπλέον, η παρουσία εγκοπής στην ομφαλική αρτηρία, χωρίς άλλα σημεία εμβρυϊκής επιδείνωσης, δεν είναι ενδεικτική δυσμενούς περιγεννητικής έκβασης¹³¹ (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 2-**).

Σε MCMA κυήσεις που υφίστανται επιλεκτική μείωση (λόγω ασύμμετρης ανωμαλίας, ακολουθίας TRAP, σοβαρού TTTS ή επιλεκτικής FGR), συνιστάται απολίνωση και διατομή του ομφαλίου λώρου ώστε να προληφθεί η απώλεια του άλλου διδύμου λόγω ατυχήματος με τους λώρους¹³²⁻¹³⁵. Τα περιγεννητικά αποτελέσματα είναι παρόμοια με εκείνα των ασύμμετρων MCDA διδύμων που αντιμετωπίζονται με απολίνωση του λώρου. Ωστόσο, η συχνότητα της πρώιμης πρόωρης ρήξης υμένων είναι υψηλότερη και η ηλικία κύησης στον τοκετό είναι μικρότερη στην MCMA από ό,τι στην MCDA κύηση (**ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ: 3**).

Συνηνωμένα δίδυμα

Τα συνηνωμένα δίδυμα είναι πολύ σπάνια και εμφανίζονται σε περίπου 1 ανά 100.000 κυήσεις (1% των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων). Τα συνηνωμένα δίδυμα είναι πάντοτε MCMA δίδυμες κυήσεις. Η διάγνωση με υπέρηχο στο πρώτο τρίμηνο αποτελεί πλέον τον κανόνα (απεικονίζοντας στενή και σταθερή επαφή των σωμάτων των εμβρύων, με ενοποίηση των γραμμών του δέρματος και κάποιο σημείο. Μία πρόσφατη σειρά 14 περιπτώσεων από το ίδιο κέντρο αναφοράς περιέγραψε ότι, μετά τη διάγνωση, 20% των γονέων επέλεξαν διακοπή κύησης και 10% των εμβρύων πέθαναν ενδομητρίως. Από την περιπτώσεις που επιλέχθηκε συνέχιση της κύησης, η επιβίωση ως το εξιτήριο ήταν μόνο περίπου 25%, και η πλειονότητα αυτών είχε σημαντική νοσηρότητα¹³⁶.

Η ταξινόμηση των συνηνωμένων εμβρύων εξαρτάται από το σημείο συνένωσης. Η συνηθέστερη μορφή είναι τα θωρακοπαγή, όπου τα δίδυμα αντικρύζουν το ένα το άλλο και έχουν ενώσεις ανάμεσα στον θώρακα και στο επιγάστριο, συχνά με συνηνωμένα ήπατα, καρδιές και εντερικές δομές¹³⁶.

Σε κυήσεις που συνεχίζουν, η λεπτομερής εξειδικευμένη υπερηχογραφική εξέταση (με ή χωρίς MRI) είναι σημαντική για να καταγράψει την καρδιαγγειακή (και λοιπή) ανατομία των διδύμων όσο λεπτομερέστερα είναι δυνατόν πριν από τον τοκετό. Αν και έχει αναφερθεί κολπικός τοκετός συνενωμένων διδύμων, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αδυναμίας τοκετού, δυστοκίας και ρήξης της μήτρας, οπότε ο τοκετός με επιλεκτική καισαρική τομή αποτελεί πλέον τον κανόνα¹³⁷. Τέτοιες κυήσεις πρέπει να εκτιμώνται σε ένα κέντρο αναφοράς εμβρυϊκής ιατρικής, με αξιολόγηση και συμβουλευτική από πολλαπλές ειδικότητες. Ο τοκετός πρέπει να γίνεται σε κέντρο με εμπειρία στην περιγεννητική ιατρική και χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων. Τα ποσοστά θνησιμότητας μετά τη γέννηση είναι υψηλά και υπάρχει σχεδόν πάντοτε νοσηρότητα.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΟΥ ΟΔΗΓΙΑΣ

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, Universite Paris Descartes, Paris, France

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

Οι Οδηγίες αυτές θα πρέπει να αναφέρονται ως εξής: '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.'

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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, etc...

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 Βαθμοί συστάσεων και επίπεδα δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις οδηγίες

Ταξινόμηση των επιπέδων δεδομένων

1++	Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με πολύ χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
1+	Σωστά πραγματοποιημένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
1-	Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες με υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος
2++	Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με πολύ χαμηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και υψηλή πιθανότητα η συσχέτιση να είναι αιτιολογική

2+	Σωστά πραγματοποιημένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με χαμηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και μέτρια πιθανότητα η συσχέτιση να είναι αιτιολογική
2-	Μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή κοόρτης με υψηλό κίνδυνο για συγχυτικούς παράγοντες, συστηματικό σφάλμα ή συμπτωματικά ευρήματα και σημαντικό κίνδυνο η συσχέτιση να είναι αιτιολογική
3	Μη αναλυτικές μελέτες, π.χ. αναφορές περιστατικών ή αναφορές σειρών περιστατικών
4	Γνώμη ειδικών
<i>Βαθμοί συστάσεων</i>	
A	Τουλάχιστον μία μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαίοποιημένη μελέτη που ταξινομήθηκε ως 1++ και είναι άμεσα εφαρμόσιμη στον στοχευόμενο πληθυσμό, ή συστηματική ανασκόπηση η τυχαίοποιημένες μελέτες ή ένα σύνολο δεδομένων που αποτελούνται πρωτίστως από μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 1+, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα
B	Σύνολο δεδομένων που περιλαμβάνει μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 2++, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα ή προβαλλόμενα στοιχεία από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 1++ ή 1+
C	Σύνολο δεδομένων που περιλαμβάνει μελέτες που έχουν βαθμολογηθεί ως 2+, είναι άμεσα εφαρμόσιμα στον στοχευόμενο πληθυσμό και συνολικά εμφανίζουν συνεπή αποτελέσματα ή προβαλλόμενα στοιχεία από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 2++
D	Δεδομένα επιπέδου 3 ή 4, ή προβαλλόμενα δεδομένα από μελέτες που βαθμολογήθηκαν ως 2+
Σημείο ορθής πρακτικής	Συνιστώμενη βέλτιστη πρακτική βασιζόμενη στην κλινική εμπειρία της ομάδας ανάπτυξης της οδηγίας
