

Titel

Monochoriotiske diamniotiske tvillinger – føtalmedicinsk kontrolforløb

Revision af guideline ”Kontrolforløb for monochoriotiske, diamniotiske tvillinger” 2013

Forfattere

2022 Guideline Revision

Navn:	Stilling	Arbejdssted
Sidsel Svennekjær Barken	Overlæge	Roskilde
Vibike Gjørup	Overlæge	Skejby
Lotte Harmsen	Afdelingslæge	Rigshospitalet
Steffen Ernesto Kristensen	Ph.D stud	Rigshospitalet
Lone Laursen	Overlæge	Skejby
Lone Nikoline Nørgaard	Overlæge	Rigshospitalet (Tovholder)
Hanne Rosbach	Overlæge	Odense

2013 Guideline

Kirsten Søgaard (tovholder), Richard Farlie, Eva Høseth, Majken Lundstrøm, Anette Wind Olesen, Susanne Pouplier, Hanne Rosbach, Karin Sundberg

Korrespondance

Lone Nikoline Nørgaard (tovholder), lonenoergaard@dadlnet.dk

Status

Første udkast: januar 2022

Diskuteret og godkendt af Føtosandbjerg dato: 19.09.22

Korrigeret udkast dato: 19.12.22.

Endelig guideline dato: 19.12.22

Indholdsfortegnelse

1. Resume af kliniske rekommandationer	3
2. Forkortelser	4
3. Indledning og afgrænsning.....	5
4. Litteratursøgning og evidensgradering.....	6
5. Kontrolforløb for ukomplicerede MCDA tvillingegraviditeter	7
a) 1. trimester skanning inkl. risikovurdering GA 11+0 til 13+6	9
b) Skanning GA 14+0 til 18+6.....	12
c) 2. trimester skanning (GA 19+0 til 21+0) og senere skanninger.....	14
6. Faresignaler, der bør medføre ekstra kontrol	17
7. Mulige komplikationer i MC tvillingegraviditeter	18
a) TTTS/diskordant fostervandsmængde	19
b) Selektiv væksthæmning (SIUGR) eller størrelsesdiskordans.....	22
c) TAPS (twin anemia-polycythemia sequence). Diskordant hæmoglobin koncentration.....	27
d) Medfødte misdannelser.....	31
e) Død af medtvilling (SIUFD)	32
f) Twin reversed arterial perfusion (TRAP)	34
8. Kontrolforløb efter laser og clamping	36
9. Kodning.....	38
10. Referenceliste	39
Appendiks 1. Risikostratificering ad modum Lewi	42
Appendiks 2. Patientinformation	44
Appendiks 3. Ligheder og forskelle på TTTS, TAPS og IUGR (Skema fra UpToDate)	48

1. Resume af kliniske rekommandationer

Af *Flowchart 1* ses resume af anbefalinger om føtalmedicinsk kontrolprogram for **ukomplicerede** monochoriotiske tvillinger. Det fremgår *hvilke* skanninger (indhold), som bør foretages, men ikke *hvem*, der skal foretage dem. Det er op til de enkelte afdelinger at sørge for at skanningerne foretages af sonografer/læger med de fornødne færdigheder og kendskab til komplikationer i monochoriotiske tvillingegraviditeter.

Så snart der er bekymring for komplikationer (diskordant fostervandsmængde, diskordant estimeret fostervægt (EFV), diskordant peakflow i arterie cerebri media (MCA-PSV), misdannelser eller andet) bør pt. ses af føtalmediciner med henblik på videre plan for graviditeten.

Ved komplikationer, hvor der kan være indikation for invasiv behandling (TTTS, TAPS, sIUGR, TRAP, ønske om selektivt føtucidium pga. diskordant misdannelse, død af medtvilling eller andet) bør pt konfereres med afdeling med regionsfunktion, som henviser til vagthavende føtalmediciner på Rigshospitalet på tlf. 35450877 (hverdage)/ 35453545 (weekend/helligdag).

English summary

Flowchart 1 outlines the recommended control program for uncomplicated monochorionic twin pregnancies. The flowchart only specifies the recommended content of each ultrasound examination. Local conditions and expertise determine the work distribution between sonographers and doctors in fetal medicine of each department.

If complications are suspected (e.g., discordant amount of amniotic fluid, discordant fetal size, discordant MCA-PSV, malformations or other concerns), the patient should be evaluated by a fetal medicine specialist to determine the subsequent plan.

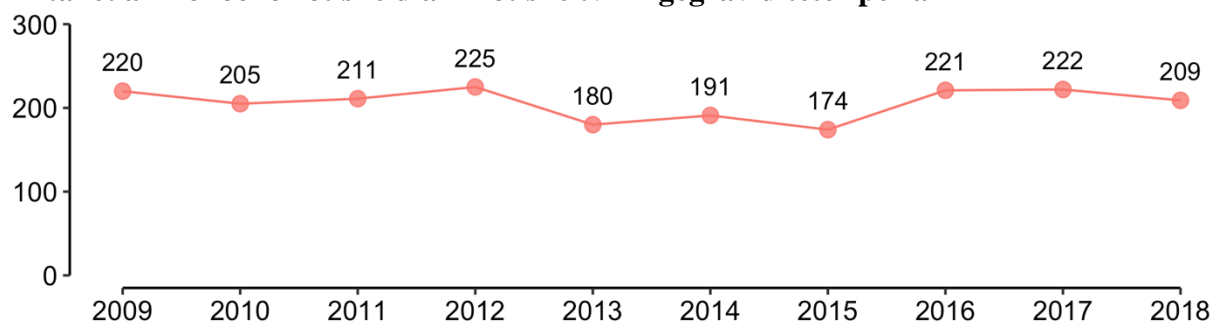
In case of complications, when invasive treatment could be indicated (TTTS, TAPS, sIUGR, TRAP, selective feticide due to discordant malformation, death of co-twin or other complications), the patient should be consulted with a fetal medicine specialist from Rigshospitalet (Weekdays: +45 35450877; Weekends: +45 35453545 – ask for the fetal medicine specialist).

2. Forkortelser

AC	Abdominalcirkumferens	MoM	Multiples of the Median
BPD	Biparietaldiameter	NS	Navlesnor
BT	Blodtryk	OFD	Occipitofrontaldiameter
CRL	Crown rump length	PSV	Peak Systolic Velocity
CTG	Cardiotocografi	RFA	Radiofrekvensablation
DA	Diamniotiske	RR	Relative risk
DC	Dichoriotiske	sIUFD	Single intrauterine fetal death
DV	Ductus venosus	sIUGR	Selective intrauterine growth retardation
DVP	Deepest vertical pocket	TAD	Transversel abdomindiameter
EFW	Estimated fetal weight	TAPS	Twin anemia-polycythemia sequence
FL	Femurlængde	TI	Tricuspidalinsufficiens
FHR	Fetal heart rate	TRAP	Twin reversed arterial perfusion
FPR	False positive rate	TTTS	Twin-twin transfusion syndrome / tvilling-til-tvilling transfusionssyndrom
GA	Gestationsalder	UA	Umbilical artery
HO	Hovedomfang	UL	Ultralyd
IUFD	Intrauterine fetal demise	US	Undersøgelse
IUGR	Intrauterine growth retardation		
MA	Monoamniotiske		
MC	Monochoriotiske		
MCDA	Monochoriotiske diamniotiske		
MCA	Middle cerebral artery		

3. Indledning og afgrænsning

Antallet af monochoriotiske diamniotiske tvillingegraviditeter per år



Danske tal, Kilde: FØTO-databasen, Steffen Ernesto Kristensen, upubliceret

Monochoriotiske (MC) tvillingegraviditeter har øget risiko for komplikationer i form af øget mortalitet, øget risiko for medfødte misdannelser, 15-20% risiko for tvilling-til-tvilling transfusionssyndrom (TTTS), twin-anemia-polycythemia sequence (TAPS) og/eller selektiv væksthæmning (sIUGR). Hyppig ultrasonisk kontrol er således nødvendig.

Denne revision af DFMS 2013 guidelinen har taget udgangspunkt i et nyt review af Nicholas L et al. *"Review of international Clinical Guidelines Related to Prenatal Screening during Monochorionic Pregnancies"*(1), hvor 25 kliniske guidelines fra 13 lande er sammenlignet med hensyn til anbefalingerne for ultrasonisk screening generelt samt for de komplikationer, der er specifikke for monochoriotiske graviditeter. På de områder, hvor der er fundet enslydende anbefalinger og disse har været i overensstemmelse med anbefalingerne i 2013 guidelinen er der ikke lavet ny litteratursøgning. Rekommandationsstyrke og evidensgradering fra ISUOG Practice guideline 2016: *"Role of ultrasound in pregnancy"* (2) er anvendt.

For anbefalinger vedr. 1. trimesterscreening, 2. trimester, cervixscreening, TAPS screening samt rutinemæssig kontrol af flow i a. umbilicalis (UA), a. cerebri media (MCA) samt ductus venosus (DV) er der divergerende anbefalinger i de eksisterende guidelines og arbejdsgruppen har søgt litteratur og evidensgraderet denne med henblik på evt. ændring af anbefalinger fra 2013 guideline.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinen omhandler alene ultrasonisk kontrol i MCDA tvillingegraviditeter og omfatter således *ikke* almindelig obstetrisk kontrol af tvillingegravide – herunder kontrol for præeklamsi, hypertension mm (se DSOG guideline ”*Tvillinger - graviditet og fødsel*” 2010).

For anbefalinger vedr. forløsningsmåde og tidspunkt henvises til DSOG guideline ”*Tvillinger-håndtering af fødsel*” 2020.

Komplikationer i MC graviditeter med evt. indikation for intrauterin behandling, herunder TRAP, TTTS og TAPS er alene gennemgået i det omfang, det vedrører det ultrasoniske kontrolprogram. Behandlingsindikation, valg af procedurer og rådgivning er en centraliseret specialistopgave og er ikke gennemgået i detaljer i denne guideline, men der er tilføjet et afsnit om kontrolforløb i graviditeter efter behandling med laser eller clamping.

Anbefalinger for graviditeter med mere end to fostre og conjoined (siamesiske) tvillinger ligger uden for rammerne af denne guideline og for anbefalinger vedr. monoamniotiske graviditeter henvises til DFMS guideline ”*Monoamniotiske gemelli*” 2015.

4. Litteratursøgning og evidensgradering

Som anført ovenfor er der primært søgt litteratur inden for de områder med divergerende anbefalinger i eksisterende guidelines.

Litteratursøgning afsluttet dato: 15.11.2021

Databaser: Pubmed, UpToDate

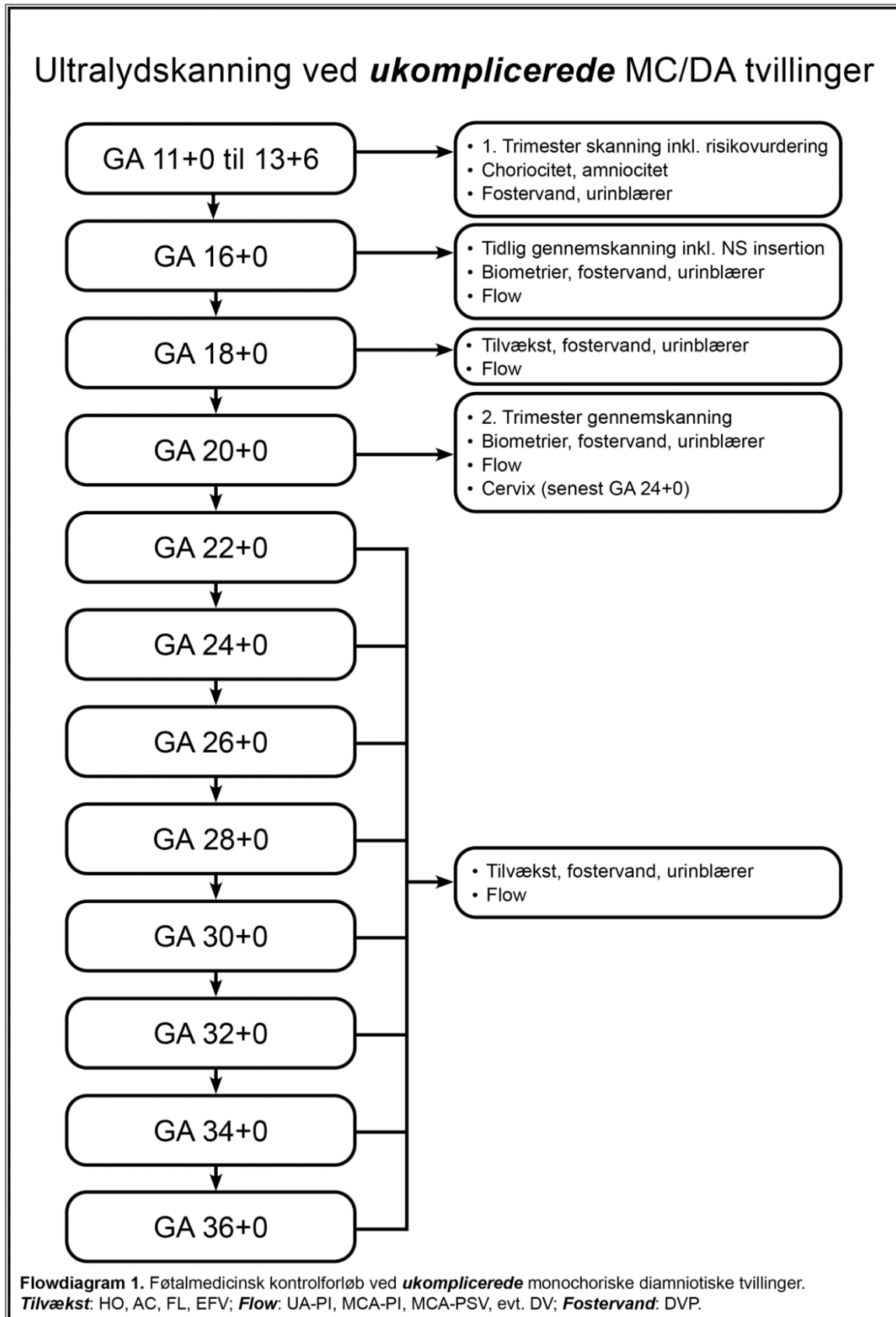
Søgetermer: Twin anemia polycythemia sequence, screening in monochorionic pregnancies, selective growth restriction, cervix screening twin pregnancies, complications monochorionic pregnancies, outcome laser for TTTS, outcome bipolar cord occlusion, death of cotwin,

Tidsperiode: 2013 -

Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering: Oxford

5. Kontrolforløb for ukomplicerede MCDA tvillingegraviditeter



Af *Flowchart 1* ses resume af anbefalinger om føtalmedicinsk kontrolprogram for **ukomplicerede** MCDA tvillinger. Af flowchartet fremgår *hvilke* skanninger (indhold) som bør foretages, men ikke *hvem*, der skal foretage dem. Det er op til de enkelte afdelinger at sørge for at skanningerne foretages af sonografer/læger med de fornødne færdigheder og kendskab til komplikationer i MCDA tvillingegraviditeter.

Så snart der er *bekymring for komplikationer (diskordant fostervandsmængde, diskordant EFV, diskordant MCA-PSV, misdannelser eller andet)* **bør pt. ses af føtalmediciner med henblik på videre plan for graviditeten.**

Ved komplikationer, hvor der kan være indikation for invasiv behandling

- TTTS
- TAPS
- sIUGR
- TRAP
- Selektivt føtucidium
- pga. diskordant misdannelse
- Død af medtvilling
- Andet

Bør pt konfereres med afdeling med regionsfunktion / vagthavende føtalmediciner på Rigshospitalet på tlf.: 35450877 (hverdage) / 35453545 (weekender/helligdage)

Kontrol af MCDA tvillinger bør i henhold til gældende specialeplan foregå på afdelinger med regionsfunktion i obstetrik. Ved komplicerede MCDA tvillinger henvises til afdeling med højt specialiseret funktion i obstetrik. Ifølge Specialeplan for gynækologi og obstetrik af den 2. august 2021 tilhører **Gravide med MC tvillinger (ca. 250 pt. om året)** således:

Regionsfunktion	Ukomplicerede kontroller (i formaliseret samarbejde)
Rigshospitalet, København	Herlev og Gentofte Hospital, Herlev Amager og Hvidovre Hospital, Hvidovre Nordsjællands Hospital, Hillerød
Aarhus Universitetshospital, Skejby	Regionshospitalet Horsens Regionshospitalet Herning Regionshospitalet Randers Regionshospitalet Viborg
Aalborg Universitetshospital Nord	Regionshospital Nordjylland, Hjørring
Sjællands Universitetshospital, Roskilde	Slagelse Sygehus
OUH Odense Universitetshospital	Sygehus Lillebælt, Kolding Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg Sygehus Sønderjylland, Aabenraa

a) 1. trimester skanning inkl. risikovurdering GA 11+0 til 13+6

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Sensitiviteten af T-tegn og Lambda-tegn til bestemmelse af choriocitet er ca. 99% før GA 14+0	3
Brug af diskordant fostervandsmængde, NT og CRL til at forudsige komplikationer senere i graviditeten (TTTS, sIUGR og IUFD) har lav positiv prædiktiv værdi	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Alle gravide kvinder i Danmark skal have tilbud om 1. trimester skanning, uanset om de ønsker samtidig risikovurdering for kromosomsygdom (trisomi 13/18/21).	A
Formålet med 1. trimesterskanningen er desuden at bekræfte liv, at fastsætte terminsdatoen, at bestemme antal fostre, og ved flerfold at bestemme choriociteten.	A
Choriociteten bestemmes senest GA 13+6 ved identifikation af T-tegn eller lambda-tegn.	D
Ved MC graviditeter bestemmes amniociteten evt. ved brug af vaginal UL.	✓
Hvis det er vanskeligt at bestemme choriocitet eller amniocitet henvises til center med regionsfunktion.	✓
Hvis det ikke er muligt at bestemme choriociteten f.eks. ved sen henvisning betragtes graviditeten som monochoriotisk.	D
Rutinemæssig brug af ultrasoniske markører ved 1. trimester skanningen til at forudsige komplikationer i MCDA graviditeter kan ikke anbefales	✓

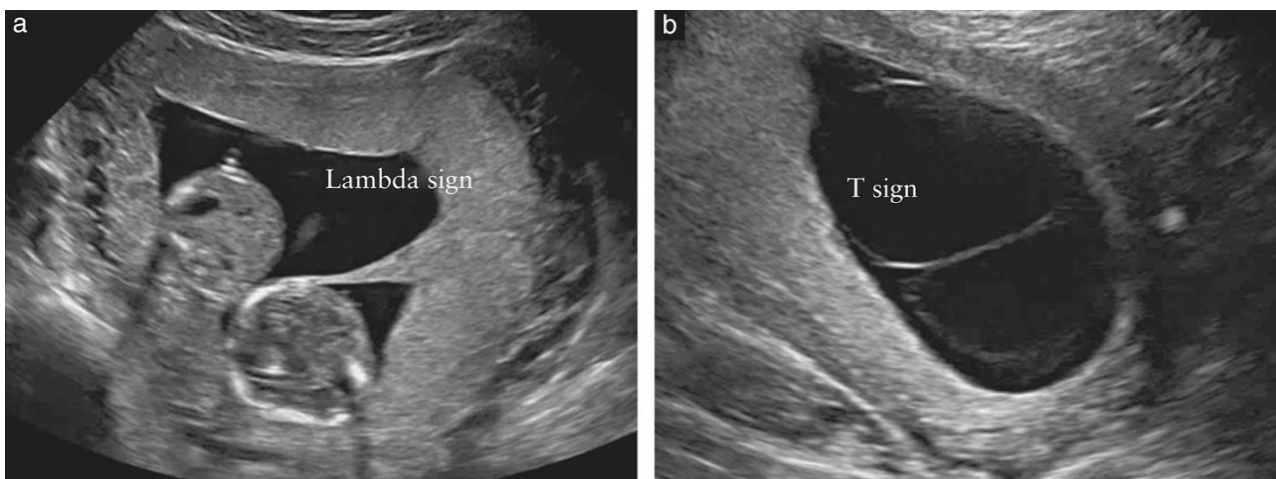
Baggrund:

Alle gravide kvinder i Danmark skal i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinje fra 2017 ”Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og Diagnostik” have tilbud om 1. trimester skanning, uanset om de ønsker samtidig risikovurdering -for kromosomsygdom (trisomi 13/18/21). De obstetriske formål ved 1. trimesterskanningen er at

bekræfte, at der er liv, fastsætte terminsdatoen, bestemme antal fostre, og ved flerfold at bestemme choriociteten.

Det anbefalede indhold af 1. trimesterskanningen fremgår af DFMS guidelinen "1. Trimester skanning inkl. nakkefoldskanning og risikovurdering for kromosomsygdom" fra 2018. Ved fund af misdannelse eller forhøjet risikovurdering for kromosomafvigelser fremgår retningslinjerne for tilbud om invasiv diagnostik i flerfoldsgraviditeter af DFMS guidelinen "*Chorion villus sampling (CVS) og amniocentese (AC)*" fra 2016.

Choriociteten bestemmes ved Lambda-tegn/T-tegn (se billede), der er den mest nøjagtige metode. Synlig T-tegn tyder på MCDA tvillinger. Metoden er bedst før 14 uger, hvor sensitiviteten er ca. 99% hos MC og DC. Efter 14 uger falder sensitiviteten til henholdsvis 77% og 90% hos MC og DC tvillinger (3, 4).



ISUOG Practice guideline 2016(2)

Risikostratificering i 1. trimester:

Flere undersøgelser, bl.a. fra Nicolaides, Khalil og Lewi's grupper (2) har undersøgt 1. trimester markører, som kan forudsige senere TTTS. Der er meget divergerende resultater (5), så på nuværende tidspunkt er der ikke konsensus om, hvilke ultrasoniske fund man kan anbefale til at prædiktere risikofaktorer for komplikationer (især TTTS).

Følgende er foreslået, og de kommende år vil forhåbentlig belyse spørgsmålet yderligere:

- Forøget NF > 95 percentilen hos mindst et foster
- Diskordans i NF > 20%
- Diskordans i CRL > 10%

- Abnormt flow i DV
- Trikuspidalinsufficiens

Lewi (6) har foreslået, at klassificere MC graviditeten som høj-risiko eller lav-risiko ved 1. trimester screeningen og betegner graviditeten som høj-risiko, hvis en af følgende findes:

- Diskordant fostervandsmængde $\sim \leq 3$ cm i den ene amnionhule og ≥ 5 cm i den anden amnionhule
- Diskordant CRL ≥ 12 mm

Bruges disse til at forudse senere komplikationer i graviditeten (TTTS, sIUGR og IUFD) vil der være en detektionsrate på 29% med en FPR på 3% (se Appendiks 1). Rutinemæssig brug af ultrasoniske markører ved 1. trimester skanningen til at forudsige komplikationer i MCDA graviditeter kan på nuværende tidspunkt derfor *ikke* rutinemæssigt anbefales.

b) Skanning GA 14+0 til 18+6

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Flere studier har vist at MCDA tvillinger, som ultralydskannes sjældnere end hver 2. uge får diagnosticeret evt. TTTS i senere stadie og har dårligere perinatal outcome	4

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
MCDA tvillingegravide bør tilbydes UL skanning minimum hver 2. uge fra GA 16+0 med henblik på at identificere komplikationer (sIUGR, TTTS, TAPS).	C
Det anbefales at man måler tilvækst, DVP og vurderer fyldning af fostrenes urinblærer ved alle kontroller.	C
Det anbefales at måle UA-PI, MCA-PI og MCA-PSV ved alle kontroller.	C
Det anbefales at måle flow i DV hvis der er den mindste mistanke om begyndende komplikationer.	✓
MCDA tvillingegravide bør tilbydes tidlig gennemskanning i GA 14+0 til 17+0 og hvis muligt bestemmelse af NS insertionsstederne	B
Man kan anvende Lisbeth Lewis model for risikostratificering mhp. at identificere højrisikograviditeter med evt. behov for udvidede kontroller	✓
MCDA tvillingegravide bør tilbydes samtale med føtalmedicinere i løbet af 2. trimester mhp. rådgivning omkring risici og forventet kontrolforløb.	✓

Baggrund:

Flere studier har vist at MCDA tvillinger, som ultralydskannes sjældnere end hver 2. uge får diagnosticeret evt. TTTS i senere stadie og har dårligere perinatal outcome (7, 8).

I en gennemgang af 25 eksisterende guidelines (1) er der fuldstændig enighed om, at et relevant kontrolprogram inkluderer UL skanning hver 2. uge fra GA 16+0 med vurdering af tilvækst, DVP og fyldning af fosterurinblærene. Diskordant fostervandsmængde viser sig tidligt som foldninger i septum, hvilket er et fund, der bør skærpe opmærksomheden.

Der er divergerende meninger i guidelines om rutinemæssig brug af UA flow, idet dette anbefales i 11 ud af 25 guidelines, herunder ISUOG 2016, FIGO 2019, RCOG 2016, UpToDate 2020, mens man i andre guidelines først anbefaler UA flow ved mistanke om komplikationer. Flow i DV anbefales i 6 ud af 25 guidelines, men i flere af disse vedrører anbefalingen 1. eller 2. trimester skanningen. Øvrige guidelines anbefaler brug af flow i DV ved mistanke om komplikationer (sIUGR, TTTS eller TAPS) som markør for den kardielle belastning.

For evidens vedrørende flow i MCA se afsnittet om TAPS.

For anbefaling om tidlig gennemskanning henvises til afsnittet om misdannelser.

Risikostratificering i 2. trimester:

Flere har forsøgt at lave modeller for risikovurdering af MCDA tvillingegraviditeter mhp. at inddele i høj-risiko og lav-risiko patienter med forskelligt monitoreringsprogram.

En af disse modeller er Liesbeth Lewi's (6) for kombineret risikovurdering i hhv. GA 11-14 og GA 16 med vurdering af risikoen for de 3 alvorligste komplikationer, TTTS, sIUGR og IUFD.




Såfremt graviditeten vurderes som lav-risiko ved 1. trimester skanningen (20%) laves en ny risikoestimering GA 16. Anvendes denne 2-trins risikoestimeringsmodel kan man detektere 60% af graviditeter med øget risiko for de nævnte 3 komplikationer.

Blandt de graviditeter, der blev bedømt som lav-risiko graviditeter havde 85% et ukompliceret forløb med 95% overlevelse. Blandt de graviditeter, som blev bedømt som høj-risiko graviditeter, havde mere end 70% et kompliceret udkomme og en overlevelse på 70%. Modellen er gennemgået i Appendiks 1.

Der er endnu ikke publiceret studier, som har vist forbedret udkomme i MCDA tvillingegraviditeter ved brug af modellen.

c) 2. trimester skanning (GA 19+0 til 21+0) og senere skanninger

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
<p>Flere studier har vist at MCDA tvillinger, som ultralydskannes sjældnere end hver 2. uge får diagnosticeret evt. TTTS i senere stadie og har dårligere perinatal outcome</p> <p>For evidens vedr. <u>TTTS</u>, <u>sIUGR</u>, <u>TAPS</u> og <u>misdannelser</u> se afsnittet om komplikationer i MCDA tvillingegraviditeter.</p>	4

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
MCDA tvillingegravide bør tilbydes UL minimum hver 2. uge fra GA 16+0 med henblik på at identificere komplikationer (sIUGR, TTTS, TAPS).	A
Det anbefales, at man måler tilvækst, DVP og vurderer fyldning af fosterurinblæserne ved alle kontroller.	A
Det anbefales at måle UA-PI, MCA-PI samt MCA-PSV ved alle kontroller.	B
Det anbefales at måle flow i DV, hvis der er den mindste mistanke om begyndende komplikationer.	
MCDA tvillingegravide bør tilbydes 2. trimester gennemskanning efter vanlige retningslinjer inkl. udvidet hjertescreening.	B
Måling af cervixlængde i 2. trimester (GA 19-24) kan anbefales som screening for præterm fødsel i MCDA tvillingegraviditeter, hvor cervixlængde ≤ 25 mm oftest er anvendt som grænse.	B
Ved mistanke om diskordant fostervandsmængde eller plukkeveer anbefales måling af cervixlængde	
Så snart der er bekymring for komplikationer (diskordant fostervandsmængde/foldning af hinder, diskordant EFV, diskordant MCA-PSV, misdannelser eller andet) bør pt. ses af føtalmedicinere med henblik på videre plan for graviditeten med hyppigere kontroller eller henvisning til Rigshospitalet	

Skanning med henblik på at identificere komplikationer:

For evidens og baggrund se afsnit om skanning GA 14+0 til 19+0.

Så snart der er bekymring for komplikationer (diskordant fostervandsmængde/foldning af hinder, diskordant EFV, diskordant MCA-PSV, misdannelser eller andet) **bør pt. ses af føtalmediciner med henblik på videre plan for graviditeten med hyppigere kontroller eller henvisning til Rigshospitalet.**

Skanning for misdannelser:

I henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer fra 2017 "*Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og Diagnostik*" skal alle gravide i Danmark informeres om tilbud om 2. trimester gennemskanning af fosteret for misdannelser. Det anbefalede indhold af skanningen inkl. udvidet hjertescreening fremgår af DFMS guidelinen "*Gennemskanning af fosteret for misdannelser*" fra 2017.

Ved fund af misdannelse fremgår retningslinjerne for tilbud om invasiv diagnostik af DFMS guidelinen "*Chorion villus sampling (CVS) og amniocentese (AC)*" fra 2016.

Se endvidere afsnittet om medfødte misdannelser nedenfor.

Cervix screening for præterm fødsel:

Der er udtalt uoverensstemmelse i litteraturen om screening/måling af cervixlængde i 2. trimester er indiceret for at prædiktere risiko for præterm fødsel. Seneste litteraturgennemgang og review af internationale kliniske guidelines(1), beskriver direkte modstridende anbefalinger og konklusioner. Nogle guidelines anbefaler screening omkring GA 20. En guideline beskriver at evidensen er inkonklusiv angående denne screening, men vælger at anbefale skanningen. En anden overvejer at måle cervixlængde ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer. Andre guidelines anbefaler ikke at måle cervixlængde som screening, og begrundet det med, at der ikke findes evidens for effektiv intervention for at forebygge præterm fødsel hos tvillinger.

ISUOG 2016 (2) anbefaler dog cervixscreening i 2. trimester uden at angive referencer, men med begrundelsen at de tvillingegravide, som er i høj risiko for ekstrem for tidlig fødsel, derved detekteres. Dette angives med evidensgrad 2+/2++ sv.t. rekommandationsgrad B-C.

Green top (RCOG) 2016 (9) har ikke inkluderet cervixscreening i deres guideline, men nævner under et appendiks, at rutineskanning af cervixlængde i 2. trimester ikke tilrådes, medmindre det foregår i et randomiseret studie.

De tidlige DSOG guidelines om tvillinger konkluderer således:

*“Tvillinger - graviditet og fødsel” 2010 (baseret på litteratur ældre end 2010) anbefaler cervixscreening som angivet i følgende uddrag og anfører samtidig, at der ikke er evidens for dette:
”Cervixskanning i uge 23 hos tvillinger har en mindre høj sensitivitet, men i de tilfælde hvor man finder en afkortet cervix, kan man nå at give lungemodnende behandling og evt. overflytte til en anden afdeling, der kan modtage ekstremt for tidligt fødte børn. Metoden er derimod god til at identificere de tvillingemødre, der har en meget lav risiko for at føde før GA 32-33 (Evidensgrad 2).”*

“Cervix guideline” fra 2013 er afgrænset til at dreje sig om singleton graviditeter og henviser til guideline om tvillingegraviditet og fødsel fra 2010.

I DSOG guideline *”Cerclage og cerclage (Arabin) pessar”* fra 2018 findes en beskrivelse og flowdiagram for behandling ved kort cervix hos tvillinger.

6. Faresignaler, der bør medføre ekstra kontrol

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Den gravide bør instrueres i at tage kontakt til fødestedet ved hastigt voksende uterus/abdomen, nyopståede kraftige lænde-/rygsmerter, åndenød/besværet vejrtrækning, plukkeveer/veaktivitet som udtryk for polyhydramnios eller mindre liv	✓
Ved optræden af disse symptomer bør pt. vurderes klinisk og ikke afvises, og i vurderingen bør typisk indgå en ultralydsskanning mhp. TTTS samt cervixskanning	✓
Såfremt den gravide kvinde henvender sig med nedsat fosteraktivitet, bør der suppleres med MCA-PSV mhp. evt. TAPS, når dette er muligt - også ved normal CTG	✓

Under forudsætning af at alle MCDA tvillingegraviditeter følges med serielle planlagte ultralydsskanninger minimum hver 2. uge, vil man forvente at komplikationer vil blive opdaget i forbindelse med disse. Imidlertid kan komplikationer som TTTS og akut føto-føtal transfusion opstå uventet mellem undersøgelsesintervallerne, endda få dage efter en ellers normal kontrol (10). Det er derfor vigtigt at instruere den gravide i faresignaler og opfordre hende til at henvende sig til fødestedet i tilfælde heraf.

Den gravide bør instrueres i at kontakte fødestedet ved hastigt voksende uterus/abdomen, nyopståede lænde-/rygsmerter, åndenød/besværet vejrtrækning, plukkeveer/veaktivitet som udtryk for polyhydramnios eller mindre liv. Et forslag til skriftlig patientinformation kan ses i [Appendiks 2](#).

Ved optræden af disse symptomer bør pt. vurderes klinisk og ikke afvises, og i vurderingen bør typisk indgå en ultralydsskanning mhp. TTTS samt cervixskanning.

I tilfælde af påvist kort cervix - både med og uden kontraktioner - ved en MCDA graviditet bør man ligeledes have ekstra fokus på, om denne kan være betinget af polyhydramnios i forbindelse med TTTS.

Såfremt den gravide henvender sig med nedsat fosteraktivitet, bør der suppleres med grundig undersøgelse inkl. CTG og ultralydsskanning inkl. MCA-PSV når det er muligt.

7. Mulige komplikationer i MC tvillingegraviditeter

MCDA tvillingegraviditeter forløber oftest ukompliceret, men der kan opstå komplikationer både for den gravide, f.eks. præeklamsi og hypertension, og for tvillingerne.

I denne guideline kommer vi ikke nærmere ind på komplikationerne for den gravide (se DSOG guideline "Tvillinger - graviditet og fødsel", 2010). For fostrene kan der gennem hele graviditeten, opstå milde til svære komplikationer, som i værste fald kan resultere i varig skade eller død af den ene eller begge tvillinger.

Nogle komplikationer kan ses både i DC og MC tvillingegraviditeter, men specifikt for MC tvillingegraviditeter er: TTTS, TAPS, TRAP og akut føto-føtal transfusion.

Andre komplikationer som kan ses ved begge typer tvillingegraviditeter er diskordans i fostervandsmængde (uden TTTS), selektiv væksthæmning (sIUGR), øget risiko for medfødte misdannelser og død af medtvilling.

Selvom komplikationer defineres hver for sig både internationalt og i denne guideline, skal de vurderes samlet ved hver tvillingekontrol, da der ofte er overlap mellem tilstandene f.eks. sIUGR ved TTTS og TAPS ved TTTS. For ultrasoniske ligheder og forskel på disse tilstande se appendiks 3 (skema fra UpToDate) Komplikationerne er forsøgt beskrevet hver for sig og i forskellige stadier, men udviklingen af f.eks. TTTS og TAPS er uforudsigelig og kan springe fra stadium 1 til stadium 3 indenfor kort tid. Det er derfor vigtigt, at man ved mistanke om begyndende komplikationer øger antallet af kontroller og lader kontrollerne overgå til føtalmedicinere med ekspertise inden for området.

a) TTTS/diskordant fostervandsmængde

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Flere studier har vist at MCDA tvillinger, som ultralydskannes sjældnere end hver 2. uge får diagnosticeret evt. TTTS i senere stadie og har dårligere perinatal udkomme	4
Ved ubehandlet TTTS (Quintero stadie ≥ 2) ses IUFD i op til 90% af tilfælde	3
Føtoskopisk laserbehandling af TTTS (Quintero stadie ≥ 2) medfører chance for overlevelse på 60-70% af begge tvillinger og 80-90% af mindst en tvilling	1

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
MCDA tvillingegravide bør tilbydes UL minimum hver 2. uge fra GA 16+0 med henblik på at identificere komplikationer	C
Det anbefales at man måler tilvækst, DVP og vurderer fyldning af fostrenes urinblærer ved alle kontroller.	C
TTTS defineres som:	
<ul style="list-style-type: none"> GA < 20+0: DVP ≥ 8 cm hos "recipient" vs. DVP < 2 cm hos "donor". GA $\geq 20+0$: DVP ≥ 10 cm hos "recipient" vs. DVP < 2 cm hos "donor" 	✓
TTTS inddeles i 5 stadier (Quintero)	✓
Ved diskordant fostervandsmængde eller foldning af hinderne bør tilbydes ny TTTS kontrol inden for en uge, selvom kriterierne for TTTS ikke er opfyldt	✓
Ved TTTS skal der konfereres med Rigshospitalet mhp. invasiv behandling	A

Definition:

Tvilling-til-Tvilling transfusionssyndrom (TTTS) definition (2):

- GA < 20+0: DVP \geq 8 cm hos ”recipient” vs. DVP < 2 cm hos ”donor”.
- GA \geq 20+0: DVP \geq 10 cm hos ”recipient” vs. DVP < 2 cm hos ”donor”

TTTS forekommer i 10-15% af MC graviditeter og skyldes en ubalance i blodgennemstrømning gennem de vaskulære anastomoser på placentas overflade. Forløbet kan være uforudsigeligt – langsomt eller hurtigt udviklende, stationært eller progredierende. Ubehandlet har TTTS en meget dårlig prognose med mortalitet tæt på 100% ved debut før GA 20 og 80% ved debut i GA 21-26 (2, 11).

TTTS inddeles i 5 stadier (Quintero) på basis af DVP, fyldning af fosterurinblærer, flow, hydrops og evt. IUFD (12). Det er vigtigt at huske på at stadierne ikke nødvendigvis følges kronologisk, men kan springe fra stadium 1 til 4 på kort tid.

Quintero staging:

Stadium	Poly- /oligohydramnios	Ingen fyldning af urinblære hos donor	Påvirket flow hos mindst et foster	Hydrops hos mindst et foster	IUFD hos mindst et foster
I	+	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-
III	+	+	+	-	-
IV	+	+	+	+	-
V	+	Evt.	Evt.	Evt.	+

Forskel i MCA-PSV eller diskordant EFV er ikke en del af kriterierne for TTTS, men ofte vil donor-tvillingen være mindre (især AO). TTTS med samtidig forekomst af anæmi/polycytæmi (TTTS+TAPS) defineret som forskel i MCA-PSV \geq 0.5 MoM er beskrevet hos 15 % af TTTS tilfælde og viste sig i et nyere studie fra Holland, at have en anden arkitektur af placenta (færre anastomoser), et senere debuttidspunkt og en bedre prognose, end TTTS uden anæmi/polycytæmi (13).

Ved diskordans i fostervandsmængde eller foldning af hinderne, skal pt tilbydes ny TTTS kontrol inden for 1 uge, selv om kriterierne for TTTS ikke er opfyldt og pt bør henvises til afdeling med regionsfunktion. Ved TTTS skal pt konfereres med Rigshospitalet mhp. evt. intrauterin behandling.

Behandling:

Mulige intrauterine behandlinger af TTTS er føtoskopisk laseroperation (laserdeling), selektivt føticideum eller amniondrænage. Enkelte patienter vælger ved komplikationer i MC graviditeter at søge samrådstilladelse til afbrydelse af hele graviditeten.

Laserdeling:

Laserdeling af anastomoser på placentas overflade foretages primært ved TTTS Quintero stadie 2 eller højere. I særlige tilfælde udføres laserdeling ved stadie 1 med svære subjektive symptomer eller afkortet cervix. Laserdeling udføres primært i GA 16+0 til 26+0 (evt. 28+0).

Ved laserdeling er der 60-70% chance for overlevelse af begge tvillinger og 80-90% chance for overlevelse af mindst en tvilling. Risiko for efterfølgende neurologiske og udviklingsmæssige sequelae hos de overlevende børn er ca. 15% (2, 14-16). Et nyligt RCT af Quintero stadie 1 uden afkortet cervix kunne ikke vise en fordel ved laserbehandling af denne patientgruppe (17).

Selektivt føticideum:

Selektivt føticideum gøres oftest ved bipolar cord occlusion (clamping), men kan også foretages ved interstitiel laser eller RFA, afhængigt af GA og de anatomiske forhold. Selektivt føticideum gøres oftest ved samtidig sIUGR eller Quintero stadie ≥ 3 . Foretages oftest GA 16+0 til 22+6 og kræver som hovedregel samrådstilladelse.

Amniondrænage:

Amniondrænage kan være en mulig behandling ved Quintero stadie < 3 , oftest ved GA > 26 og kan afhjælpe gener og risici ved polyhydramnios, men behandler ikke TTTS tilstanden varigt.

b) Selektiv væksthæmning (sIUGR) eller størrelsesdiskordans.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Inkongruent fordeling af placenta, marginal eller velamentøs NS insertion er almindelig i MCDA graviditet og kan resultere i diskordant vækst	2
sIUGR i MCDA graviditet er forskellig fra sIUGR i DCDA graviditet	3
Nogle undersøgelser viser øget morbiditet og mortalitet ved stigende vægt diskordans (sIUGR) fra 18%, andre anfører risikoen først stiger ved diskordant EFV over 25%	2
Inddeling i sIUGR type I, II og III på baggrund af UA flow beskriver forløb, prognose og risikoprofil	2

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Fra GA 16+0 anbefales tilvæktskanninger. Da risikoen for sIUGR persisterer indtil forløsning, bør det udføres med 2 ugers interval gennem hele graviditeten.	C
Ved hver skanning skal den procentuelle EFV -diskordans beregnes efter følgende formel: $\frac{\text{Store tvillings vægt} - \text{Mindste tvillings vægt}}{\text{Store tvillings vægt}} \times 100$	B
EFV diskordans på $\geq 25\%$ er associeret med øget perinatal risiko og den gravide bør henvises til afdeling med regionsfunktion.	B
Ved sIUGR bør der mindst x 1 ugentligt kontrolleres med UA-PI, MCA-PI, MCA-PSV og ved afvigende flow i UA bør der også måles flow i DV.	D
Ved fund af sIUGR bør foretages en grundig evaluering inkl. skanning for misdannelser og det må overvejes om andre årsager, f.eks. præeklampsi, virusinfektion eller kromosomafvigelse, kunne være en mulighed.	D
Flow i UA kan benyttes til at inddele typen af sIUGR i type I, type II og type III mhp. at vurdere det kliniske forløb, prognose og risikoprofil. Der bør måles over minimum 10 systoler.	D
Ved sIUGR type I anbefales konservativ kontrol/behandling med ugentlig UL (UA, MCA, MCA-PSV og fostervandsmængde).	C

Ved type I og stabile forhold anbefales forløsning GA 34+0 til GA 35+6.	✓
Ved type II eller III anbefales ugentlige UL kontroller (UA, MCA, MCA-PSV, DV og fostervandsmængde). Kontrol må intensiveres ved senere GA og/eller flowpåvirkning med op til daglige kontroller med flow i UA, MCA, MCA-PSV, DV, fostervandsmængde samt CTG.	C
Ved type II og III er forløsnings tidspunkt og måde afhængig af individuel klinisk vurdering og fund. Oftest elektiv forløsning senest GA 34+0.	✓
Ved sIUGR type I med stor diskordans i EFV (>30%) og sIUGR type II og III før GA 22+6 bør patienten konfereres med Rigshospitalet mhp. evt. indikation for intervention, herunder rådgivning om mulighed for selektivt føtucidium eller afbrydelse af graviditet.	✓
Ved sIUGR Type II og type III ved senere GA kan konfereres med Rigshospitalet mhp. plan for håndtering og forløsning.	✓

Baggrund:

sIUGR defineres oftest som isoleret diskordant vækst (EFV) på 25% eller mere. En diskordans på > 20-25% er associeret med øget perinatal risiko. Definitionen er dog udfordret af forskellige konklusioner ved forskellige undersøgelser. RCOG har valgt en praktisk definition på 20% for diskordant EFV på baggrund af ekspert review fra 2013 (18) mens ISUOG anbefaler >25% (2). sIUGR forekommer hos 10-15% af MCDA tvillinger.

En nyere konsensus definition på sIUGR opnået ved Delfiprocedure blandt 72 eksperter inden for området foreslår følgende kriterier for sIUGR i MCDA tvillinger (19):

- EFV <3 percentil hos en af fostrene eller minimum 2 af følgende
 - a) EFV <10 percentil på den mindste
 - b) AC < 10 percentil på den mindste
 - c) EFV diskordans > 25%
 - d) PI i a. umb > 95 percentil

Kriterierne mangler dog fortsat at blive valideret i prospektive studier før man kan anbefale brugen i klinisk praksis.

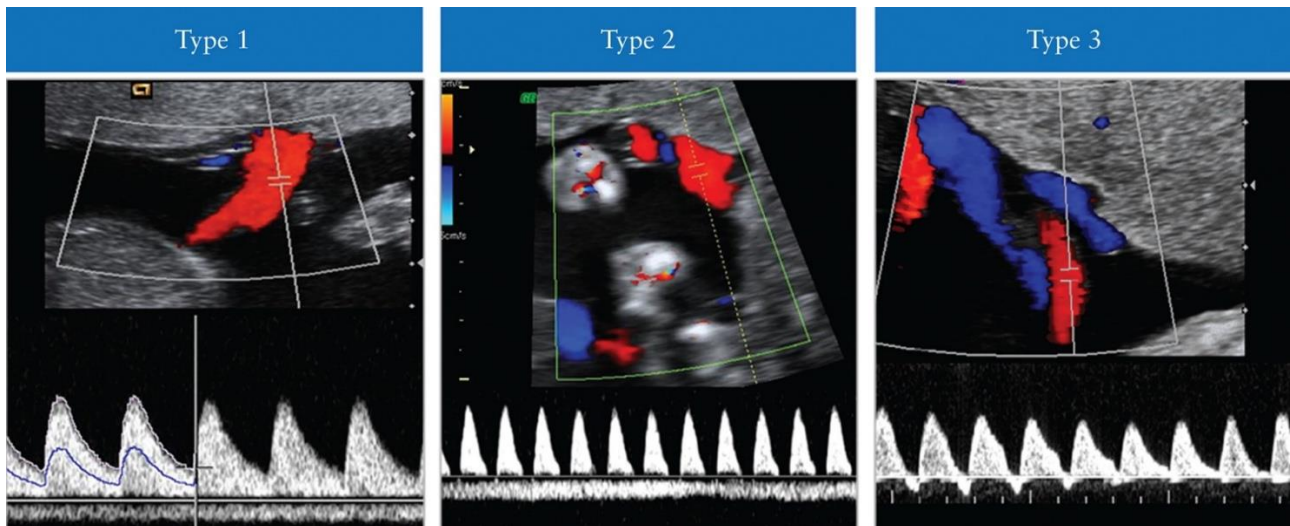
Prognose:

sIUGR har lavere mortalitet end TTTS (10% vs. 55%), lavere risiko for udviklingsmæssige sequelae, men risiko for komplikationer i form af TTTS/TAPS hos ca 20% (20). På nuværende tidspunkt er ikke fastlagt sikre risikofaktorer for, hvilke graviditeter med væksthæmning, som vil progrediere, og det angives derfor i alle rekommandationer, at omhyggelig overvågning skal foretages i alle graviditeter med diskordant EFV.

sIUGR Type inddeling:

sIUGR kan opdeles efter flow i UA i type I, type II og type III (21). Se nedenstående illustration. Der bør måles over minimum 10 systoler for at se det intermitterende flow i UA ved type III.

- Type I:** Positivt flow i UA hos den lille tvilling. God prognose hos mere end 90%. Meget lille risiko for IUFD (op til 4%) og meget lille risiko for neurologisk skade for medtvilling.
- Type II:** Vedvarende ophævet eller vedvarende reverse flow i UA hos den lille tvilling. Stor risiko for IUFD af den væksthæmmede tvilling eller meget præterm forløsning med deraf følgende risiko for neurologisk skade hos den overlevende tvilling. Risiko for IUFD af begge tvillinger på op til 29% og risiko for neurologisk skade i op til 15% ved fødsel før GA 30. Forløsning ofte før GA 32 (median GA 29).
- Type III:** Har en stor A-A anastomose på placentas overflade visende sig ved intermitterende ophævet eller intermitterende reverse UA flow hos den lille tvilling. Har en intermediær prognose med 10-20 % risiko for pludselig IUFD, hvor der er risiko for død af begge tvillinger i halvdelen af tilfældene. IUFD kan opstå uventet og uforudsigeligt trods UL med stabile flowundersøgelser. Der er op til 20% risiko for neurologiske sequelae for den overlevende større tvilling. Forløsning sjældent før GA 32+0.



Billeder fra ISUOG Practice guideline 2016 (2)

Opfølgning og behandling i graviditeten ved sIUGR:

Formålet med kontrol i graviditeten ved sIUGR er at identificere de gravide, som kan håndteres konservativt versus de gravide, hvor intervention er nødvendig. Faktorer, som må overvejes, er gestationsalder, prognose, tekniske overvejelser ved evt. intervention, øvrige komplicerende tilstande (TTTS, TAPS) og parrets ønsker.

Nedenstående forslag til håndtering i henhold til type af sIUGR hviler på ekspert mening og data fra observationelle studier.

Der bør foretages en grundig evaluering inkl. grundig skanning for misdannelser ved fund af sIUGR og det må overvejes om andre årsager som præeklamsi, virusinfektion eller aneuploidi kunne være en mulighed. Dog er det sjældent med diskordant karyotype hos monochoriotiske tvillinger.

Ved sIUGR bør væksten kontrolleres hver 2. uge. Desuden bør der mindst x 1 ugentligt kontrolleres med flow UA-PI, MCA-PI, MCA-PSV og ved afvigende UA flow bør der også måles flow i DV.

Forslag til opfølgingsforløb og anbefalinger for forløsning for de 3 typer af sIUGR.

Type I: Konservativ behandling med ugentlig UL (UA-PI, MCA-PI, MCA-PSV og fostervandsmængde). Forværring i flow opstår hos ca. 29 % men almindeligvis først efter måneders kontrol.

Ved stabile forhold anbefales forløsning ved GA 34+0 til GA 35+6 på baggrund af kompliceret graviditet og risiko for udvikling til øvrige komplicerede tilstande (IUFD, TTTS, TAPS)

Type II og type III: Følges med ugentlige UL kontroller (UA-PI, MCA-PI, MCA-PSV, DV og fostervandsmængde). Disse kontroller må intensiveres ved tiltagende GA og/eller flowpåvirkning med op til daglige kontroller af flow og CTG.

Forløsningstidspunktet må afgøres ud fra vurderingen af tilvækst, flow og/eller CTG. Pga. risikoen for pludselig IUFD kan der være indikation for forløsning, før der kommer abnormt DV flow eller CTG. I overvejelserne om præterm forløsning skal man være opmærksom på at neonatal morbiditet for den større medtvilling er øget i forhold til den lille (38% vs. 19%), RDS (32 % vs. 6%)(2)

Ved planlægning af præterm forløsning må der gives lungemodning.

Oftest elektiv forløsning, senest GA 34+0.


Ved sIUGR type 2 og 3 før GA 22+6 bør patienten konfereres med Rigshospitalet mhp. evt. indikation for intervention (selektivt føtucidium). Pt. bør ligeledes informeres om muligheden for at søge om tilladelse til afbrydelse af graviditeten.

Selektivt føtucidium ved sIUGR:

På trods af intensiv overvågning kan der ske pludselig død af den ene tvilling. Dette kan resultere i akut føtal transfusion, med død af begge fostre eller neurologisk skade i den overlevende tvilling (se *særskilt afsnit*). Selektivt føtucidium kan foretages for at mindske risikoen for følger til sIUFD samt for at beskytte mod iatrogen meget præterm fødsel af begge tvillinger på indikation af truende IUFD af den lille tvilling. Indgrebet kræver som udgangspunkt samrådstilladelse. Ved GA < 18 uger kan dette foretages ved interstiell laser eller RFA. Fra GA 18+0 til GA 22+6 gøres oftest bipolar cord occlusion.

c) TAPS (twin anemia-polycythemia sequence). Diskordant hæmoglobin koncentration.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
TAPS ses hos op til 15% af MC tvillingegraviditeter efter laserbehandling for TTTS, men ses også spontant i ca. 3-5% af MC tvillingegraviditeter	2b
Spontan TAPS ses fra GA 15 til 35 med median GA på 23+6 uger på diagnosetidspunktet	2b
TAPS defineres traditionelt som MCA-PSV >1,5 MoM hos den ene tvilling og < 1,0 MoM hos den anden uden samtidig forekomst af TTTS, men formentligt øges sensitiviteten hvis man anvender delta MA-PSV ≥ 0.5 MoM	3
Den perinatale mortalitet i TAPS graviditeter varierer mellem 7-18% uden signifikant forskel mellem behandlingsstrategier	3
Alvorlig neonatal morbiditet varierer mellem 25-49 %	3
Udviklingshæmning ses hos op til 44% af TAPS tvillinger – højest hos den anæmiske tvilling, hvor der også ses bilateral døvhed hos 15%	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Alle MC graviditeter bør kontrolleres for TAPS hver 2. uge fra GA 16+0 ved måling af MCA-PSV hos begge fostre	C
Ved mistanke om TAPS (Forskel i MCA-PSV ≥ 0.5 MoM) bør pt konfereres med Rigshospitalet med henblik på håndtering	D
Behandling af TAPS afhænger af individuelle forhold, herunder specielt GA. Mulige behandlinger er ekspekterende, laseroperation, selektivt føtucidium, forløsning eller intrauterin transfusion/venesectio.	D
I graviditeter kompliceret af ubehandlet spontan- eller post-laser TAPS anbefales forløsning ved sectio senest GA 34+0	D
Der bør foretages hørescreening med hjernestammeaudiometri hos børn født efter graviditeter med TAPS	

Baggrund:

TAPS er en kronisk form for foster til foster transfusion i MC tvillingegraviditeter, som menes at opstå pga. meget små anastomoser (<1 mm) mellem donor og recipient, som tillader (langsom) transfusion mellem fostrene resulterende i anæmi hos donortvillingen og polycytæmi hos recipienttvillingen uden samtidig forekomst af polyhydramnios/oligohydramnios som det ses ved TTTS (2, 22).

TAPS kan ses hos op til 15% af MC tvillingegraviditeter efter laserbehandling for TTTS, men ses også spontant i ca. 3-5% af MC tvillingegraviditeter. Ved post-laser TAPS er det oftest den tidligere recipient, som bliver anæmisk og den tidligere donor, som bliver polycytæmisk (14, 23).

Diagnose:

MCA-PSV anvendes i diagnosticering af TAPS. Traditionelt anvendes definitionen MCA-PSV >1,5 MoM hos den ene tvilling og < 1,0 MoM hos den anden uden samtidig forekomst af TTTS. Hvis delta MCA-PSV ≥ 0.5 MoM anvendes opdages TAPS formentlig tidligere (13)

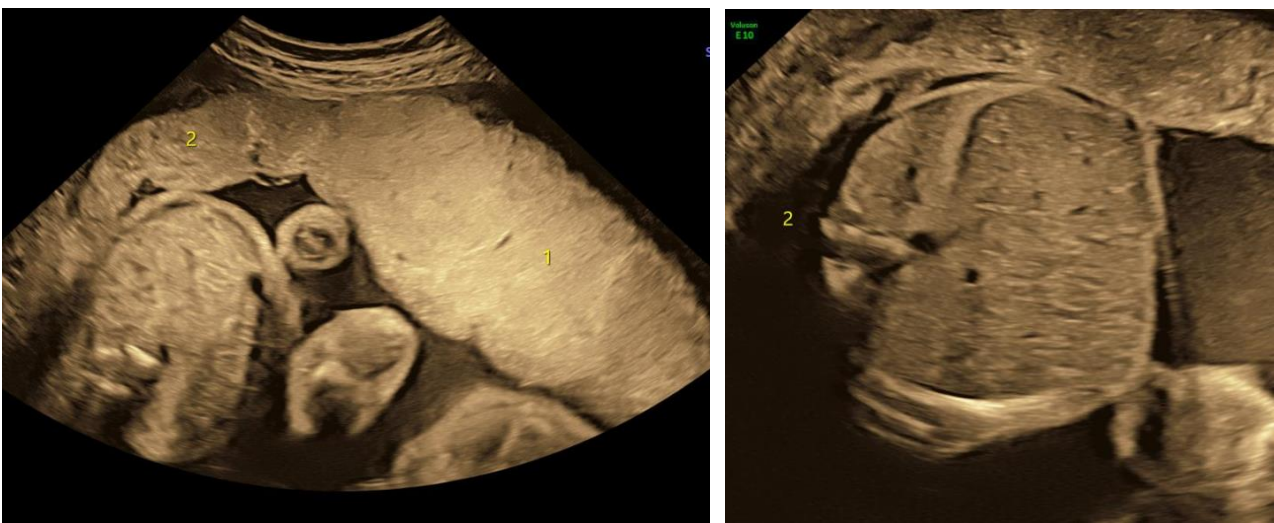
MoM værdier for MCA-PSV kan beregnes på <https://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm>
Sværhedsgraden af TAPS defineres i overensstemmelse med nedenstående tabel (24):

Stadie	Antenatal stadietinddeling	Postnatal stadiet: intertwin Hgb forskel (g/dL)
1	Donor MCA-PSV > 1.5 MoM og recipient MCA-PSV < 1.0 MoM, Uden andre tegn på påvirkning af fostre	> 8
2	Donor MCA-PSV > 1.7 MoM og recipient MCA-PSV < 0.8 MoM, uden andre tegn på påvirkning af fostre	> 11
3	Stadie 1 eller 2 og påvirkning af kredsløb hos donor med reversed eller pusatile flow (flowkl. 3a-b) i a. umb., og forøget PI eller reversed flow i ductus venosus.	> 14
4	Hydrops af donor	> 17
5	Død af den ene eller begge fostre efter fund af TAPS	> 20

Et nyere retrospektivt studie af MCDA tvillingegraviditeter inkluderede 35 graviditeter med TAPS og 45 graviditeter uden tegn til komplikationer (13). I dette studie foreslås en anden klassifikation af TAPS baseret på forskellen i MCA-PSV (delta PSV), hvor stadie 1 i stedet defineres som delta MCA-PSV > 0.5 MOM og stadie 2 som Delta MCA-PSV ≥ 0.7 MOM. Dette viste at kunne forbedre

prædiktionen af hæmoglobinforskel ved fødslen. Klassifikationen er dog ikke endnu forsøgt anvendt prospektivt og anvendes foreløbig ikke internationalt i dag.

Andre ultrasoniske tegn på TAPS inkluderer placenta dichotomi, føtal kardiomegali og såkaldt ”starry sky” lever (se billede nedenfor). Placenta dichotomi forekommer hos ca. 44% af TAPS tilfælde og ses ultrasonisk som en tyk ekkorrig placentaandel hos det anæmiske foster og en tyndere mere ekkofattig placentaandel hos den polycytæme tvilling. ”Starry sky” lever hos det polycytæmiske foster menes at være et udtryk for ødematøse, hævede hepatocytter og ses hos ca. 66 % af TAPS recipienter. Kardiomegali ses hos ca. 70% som udtryk for kardiell inkompensation hos det anæmiske foster (25).



Billedet tv viser placenta med lys, stor andel (anæmisk,1) og mørk lille andel (polycythæm ,2)

Billede th viser ”starry sky” lever

Den største publicerede serie af spontane TAPS tilfælde er fra 2021 med data fra ”*Det Internationale TAPS register*” udgående fra 17 Fetal Therapy Centers indeholdende 249 cases (26). I opgørelsen blev 88% af tilfældene diagnosticeret prænatalt og 12% postnatalt. TAPS blev diagnosticeret fra GA 15 til 35 uger med median GA 23+6 på diagnostetidspunktet (26).

I det tidligere nævnte review af internationale guidelines om MC graviditeter (1) anbefaler 52% af guidelines screening for TAPS med måling af MCA-PSV. Anbefalingerne for hvornår man skal starte denne screening varierer fra GA 16 til 28 uger og nogle guidelines anbefaler kun TAPS screening efter laseroperation for TTTS. FIGO (2019), ISUOG (2016), UptoDate (2020), NVOG (Holland 2018), Ranzcog (Australien, New Zeland 2017), NICE (2019) anbefaler således rutinemæssig screening for TAPS, mens f.eks RCOG (2016) kun anbefaler TAPS screening efter laser eller ved kompliceret graviditet (1).

Behandling:

Der er forskellige muligheder for håndtering af TAPS, herunder ekspekterende behandling, laser (eller re-laser), selektivt føticideum, forløsning eller intrauterin transfusion (IUT)/evt. venesection. Behandlingsstrategi vil afhænge af de individuelle forhold, specielt GA, TAPS stadie og patientens ønske. Der findes endnu ikke resultater fra randomiserede studier om behandling af TAPS, men et igangværende multicenter RCT (TAPS-TRIAL) sammenligner laser med andre behandlingsstrategier.


Prognose:

Prognosen er afhængig af sværhedsgraden og varierer fra forløsning af raske børn (med den definerede forskel i hæmoglobin) til svær cerebral skade og endelig perinatal død af begge børn. Den største publicerede serie finder risiko for perinatal død på omkring 18%. Den perinatale mortalitet var højere ved post-laser TAPS end spontan TAPS.

Alvorlig perinatal morbiditet var høj (25-49%) i alle behandlingsgrupper (27). Følgerne af TAPS hos nyfødte er overvejende relateret til anæmi/polycytæmi, men alvorlige cerebrale følger er også beskrevet. Således er beskrevet højere forekomst (op til 20%), af forsinket udvikling hos MC tvillinger med TAPS (14). Langtidsopfølgning af børn født efter graviditeter med spontan TAPS viser udviklingshæmning hos 31%, hyppigst hos donor (44%). Alvorlig udviklingshæmning blev fundet hos 9% (18% hos donorer vs 3% hos recipienter og bilateral døvhed var til stede hos 15 % af donortvillinger (13). Døvheden er af central type, hvorfor der bør screenes med hjernestammeaudiome

d) Medfødte misdannelser.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Risiko for misdannelser i MCDA graviditeter er > 2 gange så høj som for DCDA graviditeter og 6-10 gange højere end for singletons	3
Diskordant føtal anomali findes hos 2-3% af MCDA	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
MCDA tvillinger bør tilbydes tidlig og sen gennemskanning for misdannelser	B
Findes medfødte misdannelser og/eller genetisk afvigelse hos det ene af fostrene af så alvorlig karakter, at pt. ønsker at afbryde graviditeten, konfereres med Rigshospitalet mhp. rådgivning om selektivt føticide (clamping)	

Baggrund:

Risiko for misdannelser i MCDA graviditeter er > 2 gange så høj som for DCDA graviditeter og 6-10 gange højere end for singletons. I ca. 1 ud af 15 MCDA graviditeter findes en større medfødt misdannelse. MCDA graviditeter sammenlignet med singletons har en RR 9,18 for hjertefejl (inkl. tvillinger med TTTS)(23, 28, 29).

Diskordant føtal anomali findes i en opgørelse fra 2020 af 4157 monochoriotiske tvillinger hos 2,6% (30).

Findes medfødte misdannelser og/eller genetisk afvigelse hos det ene af fostrene af så alvorlig karakter, at pt. ønsker at afbryde graviditeten, konfereres med Rigshospitalet mhp. rådgivning om selektivt føticide. Selektivt føticide kan, afhængigt af GA, foretages ved intraføtal laser, RFA eller clamping og har god prognose med 80-90 % overlevelsesrate for det raske foster (15, 21, 31).

e) Død af medtvilling (sIUFD)

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
sIUFD ses i ca. 6% af MC tvillingegraviditeter	3
Ved sIUFD er risiko for skader på hjerne og andre organer eller evt. død hos medtvillingen større, end hos DC tvillinger	3
Der er større risiko for død af medtvilling hvis sIUFD sker før GA 28+0	3
Neurologisk skade af medtvilling er sandsynligvis sket før sIUFD erkendes og derfor er konservativ håndtering ofte bedre end hurtig forløsning, især ved GA < 34+0	3
Overvågning af medtvilling foregår bedst ved monitorering af MCA-PSV, UA-PI og DV-PI	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved fund af sIUFD bør foretages MCA-PSV, flow i UA og DV.	D
Det anbefales at foretage flowmålinger minimum hver 2. uge indtil forløsning.	✓
Pt. bør konfereres med afdeling med regionsfunktion mhp. videre forløb og plan, samt rådgivning af patienten.	D
Neurosonografisk undersøgelse og/eller MR cerebrum bør tilbydes 4-6 uger efter fund af sIUFD	✓
Forløsning overvejes hvis sIUFD indtræffer GA \geq 34+0	✓
Opfølgende undersøgelse af den overlevne tvillings udvikling efter fødslen kan overvejes efter aftale med neonatolog	✓

Baggrund:

sIUFD afficerer ca. 6% af alle MC tvillingegraviditeter (32). Ved konstatering af død af den ene tvilling, er det vigtigt at observere (flow, CTG) den tilbageblevne levende medtvilling, da den overlevende tvilling kan have mistet en del af sit blodvolumen til den døde tvilling. Dette kan føre til hypotension hos den overlevende. Hypotensionen kan give hypoperfusion af hjerne og andre organer og dermed forårsage irreversible skader eller evt. død.

I en metaanalyse fra 2019 har man gennemgået 39 studier, der undersøger risikoen ved sIUFD i MC og DC tvillingegraviditeter (32). I analysen er inkluderet 10 yderligere studier end en tidligere metaanalyse (33), som indgår i ISUOG 2016 guidelinen. ***Konklusionerne i den nyeste metaanalyse, er dog med forbehold for, at en del af studierne er små og med stor risiko for bias.*** Man estimerede risiko for død af medtvilling, præterm fødsel, abnorm undersøgelse af hjernen hos den overlevende tvilling, i form af f.eks. intraventrikulær blødning eller periventrikulær blødning, og neurologiske udviklingsforstyrrelser.

I MC tvillingegraviditeter fandt man en øget risiko for intrauterin død af medtvilling ved sIUFD i GA < 28; OR: 2,31 (CI: 1.02-5.25), sammenlignet med sIUFD i GA >28.

Man fandt at 1 ud af 10 levendefødte MC medtvillinger døde i neonatalperioden.

I sammenligning med DC tvillingegraviditeter fandt man en øget risiko for neonatal død af medtvillingen ved sIUGR, OR 4,83 (CI: 1.14-20.47) og ved præterm fødsel på OR 4,95 (CI: 1.71-14.30). Samtidig TTTS øger ikke risikoen for død af medtvillingen, men derimod risikoen for præterm fødsel. Dog skal resultaterne tages med forbehold, da de sværeste tilfælde af TTTS og TTTS-graviditeter hvor man har laserbehandlet, er ekskluderet i flere af studierne, dette efterlader de mildere TTTS graviditeter til sammenligning.

I MC tvillingegraviditeter med sIUFD fandt man abnorm undersøgelse af hjernen hos medtvilling i 1 ud af 5 overlevende. Dette fordobles ved undersøgelse postnalt. Der var dog blandt de inkluderede studier stor forskel på tidspunktet for undersøgelsen antenalt, og antenatale fund var ikke associeret til postnatale fund og neurologisk udvikling. Konklusionen skal derfor tages med forbehold (32).

I den tidligste metaanalyse, er der fundet øget risiko for død af medtvilling på 15% hos MC vs 3% hos DC tvillinger. En risiko for hjerneskade hos overlevende tvilling på 34%, vs 16%, en øget risiko for præterm fødsel på 68% vs 54% samt udviklingsforstyrrelser hos overleverne på 26% vs 2% (10, 33). I nedenstående skema er forskellen mellem de to metaanalyser beskrevet.

Begge artikler er enige om øget risiko for skader, men studierne er for små til at man kan stratificere mellem f.eks GA for død af medtvillingen

Komplikationer efter sIUFD (MC vs DC)	ISUOG 2016	Mackie Fl et al 2019
Død af medtvilling intrauterint	15% vs 3%	41% vs 22,4% (signifikant forskel)
Hjerneskade hos overlevende tvilling	34% vs 16%	43% vs 21,2% (signifikant forskel)
Udviklingsforstyrrelser	26% vs 2%	28,5% vs 10%

Det anbefales ikke at være forhastet i forløsningen af den levende tvilling da eventuel neurologisk skade allerede er sket. Dog anbefales forløsning ved GA \geq 34 (2).

f) Twin reversed arterial perfusion (TRAP)

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
TRAP kan behandles ved at afbryde blodforsyningen til/i fosteret uden egen pumpefunktion. Dette kan gøres ved interstitiel laser, RFA eller clamping afhængigt af GA og anatomiske forhold i den enkelte graviditet.	3
Risikoen for IUFD af pumpetvillingen er ca. 20% efter behandling og mindre serier finder en fordel ved tidlig behandling (GA 12-14 uger)	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved fund af tilsyneladende tilgrundegået foster i MC graviditet bør der undersøges med colour Doppler om der er flow til det døde foster.	✓
Ved fund af tilsyneladende tilgrundegået foster i MC graviditet før eller ved 1. trimesterskanningen, bør det døde foster måles og der	✓

<p>bør foretages ultrasonisk kontrol af størrelse og flow på det døde foster efter 1-2 uger</p> <p>Ved mistanke om TRAP bør henvises til Rigshospitalet mhp. rådgivning og stillingtagen til indikation for intrauterin behandling</p>	D
--	---

Baggrund:

Twin reversed arterial perfusion (TRAP) er en sjælden komplikation, som ses i ca. 2-3 % af MC tvillingegraviditeter (34). TRAP er karakteriseret ved en ”pumpetvilling”, som perfunderer det andet foster retrogradt. Dvs. det andet foster har ikke noget hjerte/eller et rudimentært hjerte og vokser således kun ved forsyningen fra pumpetvillingen. Karakteristisk er der tale om en MCMA graviditet med meget tætsiddende navlesnore, hvor flowet fra pumpetvillingen går gennem en arterie til fosteret uden egen pumpefunktion. *Det er derfor vigtigt at anvende Colour Doppler hvis man skal få mistanke om den retrograde perfusion.*

Pumpetvillingen risikerer hjertesvigt (stort hjerte, påvirket DV flow og hydrops). Hos konservativt behandlede TRAP sequence ses død af pumpetvillingen hos 30-50% (20, 35).

TRAP kan behandles ved at afbryde blodforsyningen til/i fosteret uden egen pumpefunktion. Dette kan gøres ved interstitiel laser, RFA eller clamping afhængigt af GA og anatomiske forhold i den enkelte graviditet. Ved mistanke om TRAP bør der henvises til Rigshospitalet mhp. rådgivning og stillingtagen til indikation for intrauterin behandling.

Risikoen for IUFD af pumpetvillingen er ca. 20% efter behandling og mindre serier finder en fordel ved tidlig behandling i GA 12-14 uger (36-38). Der er et pågående multicenter RCT (TRAPIST) i gang, som sammenligner tidlig behandling i GA 12-14 med sen behandling GA 16-19.

8. Kontrolforløb efter laser og clamping

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Risiko for re-TTTS efter laser er ca. 14% og risiko for post-laser TAPS ca. 13%	2a
Forekomsten af betydende neurokognitiv udviklingshæmning efter laserbehandlet TTTS er 6-18%	2a
Cerebrale abnormiteter ses hos 5% af fostre efter laseroperation for TTTS	2b
Efter laserbehandlet TTTS er risiko for udvikling af pulmonalstenose hos recipienten ca. 8%	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Efter laser anbefales UL kontrol (tilvækst, UA-PI, MCA-PI, MCA-PSV og DV, fostervand og blærestørrelse) ugentligt de første 4 uger, og herefter hver 2. uge resten af graviditeten	B
Efter clamping anbefales UL kontrol (tilvækst, flow, fostervand og størrelse på urinblærer) efter 1 og 2 uger	✓
Efter behandling for TTTS anbefales neurosonografisk undersøgelse i GA 28-30 eller minimum 4 uger efter laser pga. risiko for cerebrale abnormiteter	B
Efter behandling for TTTS anbefales fosterhjerteskaning i GA 28-30 eller minimum 4 uger efter laser pga. risiko for udvikling af pulmonalstenose hos recipient.	B
Efter behandling for TTTS anbefales roligt regime hjemme, som minimum den første uge efter indgrebet. Samlet anbefales sygemelding i to uger efter indgreb, hvorefter hård fysisk aktivitet fortsat frarådes frem til GA 28+0.	✓
I graviditeter med to levende fostre efter laser anbefales forløsning mellem GA 36+0 og GA 37+0 ved ukompliceret forløb. Forløsningsmåde afhængig af sædvanlige obstetriske indikationer – dog anbefales sectio ved post-laser komplikationer, sIUGR og/eller forløsning før GA 32+0.	✓

Efter **clamping** anbefales forløsning senest GA 40+0 uger ved ukompliceret forløb. Forløsningsmåde afhængig af vanlige obstetriske indikationer.



Kontrolforløb efter laser:

(Konsensus mellem Nordfetalcentre København, Helsinki og Stockholm)

Efter udskrivelsen anbefales roligt regime hjemme, som minimum den første uge efter indgrebet. Samlet anbefales sygemelding i to uger efter indgreb, hvorefter hård fysisk aktivitet fortsat frarådes frem til GA 28+0.

Risiko for re-TTTS efter laser er ca. 14% og risiko for post-laser TAPS ca. 13% (14, 23, 39).

Efter laserdeling anbefales UL kontrol (tilvækst, a. umb, MCA, inkl. MCA-PSV og DV), fostervand og blærestørrelse) ugentligt de første 4 uger, og herefter hver 2. uge resten af graviditeten. Disse kontroller kan som oftest foregå på centre med regionsfunktion i den gravides hjemregion.

Forløsningsmåden afhænger af sædvanlige obstetriske indikationer – dog anbefales sectio ved post-laser komplikationer og/eller forløsning før GA 32+0.

Forløsning planlægges mellem GA 36+0 og GA 37+0 ved ukompliceret forløb.

Efter fødsel venligst send epikrise til Rigshospitalet.

Kontrolforløb efter clamping:

(Konsensus med Nordfetalcentre København, Helsinki og Stockholm)

Efter udskrivelsen anbefales roligt regime hjemme, som minimum den første uge efter indgrebet. Samlet anbefales sygemelding i to uger efter indgreb, hvorefter hård fysisk aktivitet fortsat frarådes frem til GA 28+0.

Efter clamping anbefales UL kontrol (tilvækst, flow, fostervand og urinblærestørrelse) efter 1 og 2 uger. Disse kontroller kan som oftest foregå på hjemsygehus. Herefter anbefales fortsat UL kontrol (tilvækst, flow og cervixlængde) hver 2.-4. uge resten af graviditeten.

Lungemodning gives på sædvanlige obstetriske indikationer. Forløsningsmåden følger ligeledes sædvanlige obstetriske indikationer. Forløsningsstidspunkt senest GA 40+0 uger ved ukompliceret forløb.

Efter fødsel venligst send epikrise til Rigshospitalet.

Ved komplikationer:

Ved lækage af fostervand efter operation, tegn på re-TTTS, TAPS eller mistanke om andre komplikationer *kontakt venligst vagthavende føtalmediciner på Rigshospitalet.*

Outcome efter laser og clamping:

For overordnet korttidsoutcome ved laser efter TTTS – se afsnit om TTTS.

Neurokognitiv udvikling:

Studier af langtidsprognosen efter laserdeling pga. TTTS har vist, at forekomsten af betydende udviklingshæmning eller handicap i 2-årsalderen er 6-18%. Der synes ikke at være forskel i risikoen for følger til laserbehandlet TTTS mellem single eller tvillinge-overleverere eller mellem tidligere donor- eller recipient-tvillinger, men der findes en betydning af GA ved fødslen på outcome (40). Samme forekomst findes fortsat i ældre børn mellem 3 og 6 år på trods af brug af mere detaljerede evalueringværktøjer i denne aldersgruppe. (**evidensgrad 2a**) (40).

Kun få studier har belyst forekomsten af følger i relation til Quintero staging, og disse tyder på dårligere outcome ved højere stadier (40).

Der findes endnu ikke studier, der belyser outcome efter 6-årsalderen (40).

Kardiovaskulære følger:

De publicerede studier, som belyser kardiovaskulære følger til laserbehandlet TTTS, er heterogene, hvilket gør det vanskeligt at beskrive præcise eller detaljerede kardiovaskulære ændringer. Overordnet er dog beskrevet øget forekomst af right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO) hos recipienter (40). For graviditeter med laserbehandlet TTTS har et kohortestudie vist 8% forekomst af pulmonalstenose blandt recipient-fostre (41).

9. Kodning

DO300D	Monochoriske, diamniotiske tvillinger
DO430C	Tvilling-til-tvilling transfusionssyndrom
DO318	Anden komplikation til flerfoldsgraviditet
DO365	Svangerskab med retarderet fostervækst, husk angivelse af foster 1 eller 2
D0365A	Svangerskab med placentainsufficiens, husk angivelse af foster 1 eller 2

10. Referenceliste

1. Nicholas L, Fischbein R, Ernst-Milner S, Wani R. Review of International Clinical Guidelines Related to Prenatal Screening during Monochorionic Pregnancies. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1128.
2. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;47(2):247-63.
3. Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002;19(4):350-2.
4. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(6):421-3.
5. 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(4):860-5.
6. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, De Koninck P, Beck V, Medek H, et al. Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2010;27(3):121-33.
7. 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(5):659-64.
8. Thorson HL, Ramaeker DM, Emery SP. Optimal interval for ultrasound surveillance in monochorionic twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):131-5.
9. Management of Monochorionic Twin Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(1):e1-e45.
10. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):145-55.
11. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):Cd002073.
12. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1333-40.
13. Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):788-93.
14. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9935):2144-51.
15. Schou KV, Lando AV, Ekelund CK, Jensen LN, Jørgensen C, Nørgaard LN, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Monochorionic Twins after Laser Therapy or Umbilical Cord Occlusion for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(1):20-7.

16. 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(3):234.e1-8.
17. Stirnemann J, Slaghekke F, Khalek N, Winer N, Johnson A, Lewi L, et al. Intrauterine fetoscopic laser surgery versus expectant management in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome: an international randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):528.e1-.e12.
18. Lewi L, Deprest J. Management of twin pregnancies: where do we go from here? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):601-4.
19. Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):47-54.
20. 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(3):213.e1-4.
21. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. 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(1):28-34.
22. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta.* 2007;28(1):47-51.
23. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):514.e1-8.
24. Slaghekke F, Pasmán S, Veujoz M, Middeldorp JM, Lewi L, Devlieger R, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):432-6.
25. Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Klumper F, Haak MC, Oepkes D, et al. Prevalence of placental dichotomy, fetal cardiomegaly and starry-sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):395-9.
26. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, et al. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):213.e1-.e11.
27. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, et al. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):378-87.
28. Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1992;41(2-3):197-203.
29. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007;26(11):1491-8.
30. Corroenne R, Al Ibrahim A, Stirnemann J, Zayed LH, Essaoui M, Russell NE, et al. Management of monochorionic twins discordant for structural fetal anomalies. *Prenat Diagn.* 2020;40(11):1375-82.
31. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):123-9.

32. Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2019;126(5):569-78.
33. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(4):928-40.
34. van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(7):641-3.
35. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):907-12.
36. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaidis KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(4):267-79.
37. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):6-14.
38. Tavares de Sousa M, Glosemeyer P, Diemert A, Bamberg C, Hecher K. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(1):47-9.
39. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, et al. 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(3):796-803.
40. Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, Bartmann P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(7):525-35.
41. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart*. 2006;92(1):95-100.
42. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):587.e1-8.
43. Ramesha Papanna M, MPH Eric Bergh, MD. Twin-twin transfusion syndrome: Screening, prevalence, pathophysiology, and diagnosis UpToDate: UpToDate; 2022 [Available from: <https://sso.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-screening-prevalence-pathophysiology-and-diagnosis>].
44. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr., et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.

Specialevejledning for gynækologi og obstetrik af den 9. august 2012, www.sst.dk **NB**

Appendiks

Appendiks 1. Risikostratificering ad modum Lewi

Lewi 2008 (42).

Kombineret risikovurdering i hhv. GA 11-14 og GA 16 mhp risikoen for de 3 alvorligste komplikationer, TTTS, sIUGR, og IUFD.

Ved 1. trimester skanningen inddeles MCDA tvillingegraviditeter i

Høj risiko (ca 20 %):

Diskordant fostervandsmængde med DVP ≤ 3 cm i den ene amnionhule og ≥ 5 cm i den anden amnionhule **eller** diskordant CRL ≥ 12 mm.

Lav risiko: øvrige

I GA 16

De graviditeter, som i 1. trimester blev bedømt som høj-risiko graviditeter (20%) skal ikke indgå i en ny risikoestimering, men de øvrige 80% bedømt som lav-risiko i 1. trimester vurderes atter i GA 16+0. Graviditeten omklassificeres til høj-risiko, hvis der findes en af følgende kombinationer af afvigende fund:

1	<ul style="list-style-type: none">• Diskordant fostervandsmængde og• Diskordant navlesnorsinsertion i form af velamentøs insertion hos den ene tvilling og ekscentrisk insertion hos den anden (> 2 cm fra placentakanten)
2	<ul style="list-style-type: none">• Diskordant fostervandsmængde og• Konkordant navlesnorsinsertion og• Forskel i abdominal cirkumferens ≥ 6 mm
3	<ul style="list-style-type: none">• Konkordant fostervandsmængde og• Diskordant navlesnorsinsertion og• Forskel i abdominal cirkumferens ≥ 13 mm
4	<ul style="list-style-type: none">• Konkordant fostervandsmængde og• Konkordant navlesnorsinsertion og• Forskel i abdominal cirkumferens ≥ 24 mm

Anvendes denne 2-step risikoestimeringsmodel, vil man altså vha. UL skanning i GA 11-13 + 16 og anvendelse af ovenstående kriterier kunne klassificere graviditeter som hhv. høj-risiko graviditeter mhp. øget kontrol og lav-risiko graviditeter mhp. almindelig kontrol. På denne måde var man i Lewis gruppe i stand til at prædiktere 60% af de nævnte 3 komplikationer.

Af de graviditeter, der blev bedømt som lav-risiko, havde 85% et ukompliceret forløb med 95% overlevelse. Af de graviditeter, som blev bedømt som høj-risiko, havde mere end 70% et kompliceret udkomme og en overlevelse på 70%.

Man må for denne gruppe overveje et endnu tættere kontrolforløb end det almindelige screeningsprogram, og f.eks. kunne man forestille sig, at denne gruppe skal følges med ugentlige skanninger for at opdage komplikationerne (især TTTS) i tide, så behandling kan iværksættes på rette tidspunkt.

Graviditetsudkomme	Uneventful	Complicated	Survival
Kombination af 1. trimester og GA 16 skanning			
Low risk (80%)	85%	15%	95%
High risk (20%)	<30%	>70%	70%

Appendiks 2. Patientinformation

GRAVID MED MONOCHORIOTISKE TVILLINGER.

Hvad er monochoriotiske tvillinger?

Monochoriotiske tvillinger har én fælles moderkage. De er altid enæggede og har altid samme køn. Tvillingerne ligger oftest i hver deres fostersæk (diamniotiske), men kan i sjældne tilfælde ligge i samme fostersæk (monoamniotiske).

De fleste tvillinger (4/5 af tvillinger) har hver deres moderkage (dichoriotiske). De kan være enæggede, men er oftest tveæggede og kan dermed have forskelligt køn.

Hvilke komplikationer kan opstå i en tvillingegraviditet?

Generelt

Oftest forløber tvillingegraviditeter uden komplikationer. Der er dog en let forhøjet risiko for forskellige komplikationer, og vi vil derfor gerne tilbyde dig ekstra omsorg med hyppige kontroller og information i løbet af graviditeten.

Når du er gravid med tvillinger, har du en let forhøjet risiko for at udvikle de almindelige graviditetskomplikationer som f.eks. svangerskabsforgiftning, graviditets sukkersyge mm. Derfor anbefaler vi, at du overholder dine svangre undersøgelser og får lavet en sukkerbelastningstest. Desuden har tvillinger øget risiko for ikke at tage nok på i vægt under graviditeten, hvorfor vi tilbyder hyppige skanninger, for at sikre, at de vokser og udvikler sig som de skal.

Dichoriotiske

Tvillinger med hver sin moderkage har mindre risiko for at udvikle yderligere komplikationer, end hvis de har en fælles moderkage.

Monochoriotiske

De fleste graviditeter (ca. 70-85%), hvor tvillingerne har fælles moderkage (monochoriotiske tvillinger) forløber uden komplikationer. I alle monochoriotiske graviditeter findes der blodkar, som løber på overfladen af moderkagen mellem tvillingernes navlesnore. Oftest er der en god balance i fordelingen af blod, men i ca. 15% kan der opstå en ulige fordeling af blodet, så den ene tvilling får for meget blod og den anden tvilling for lidt blod. Dette kan medføre forskel i tvillingernes størrelse, fostervandsmængde, urinblære størrelse og blodgennemstrømningen i fostrenes blodkar. Denne tilstand kaldes tvilling til tvilling transfusions syndrom (TTTS) og kan uden behandling være livstruende for tvillingerne. Det er netop denne risiko for TTTS der er baggrunden for, at vi tilbyder at følge dig tæt under graviditeten, så vi hurtigt kan gribe ind med behandling, hvis denne tilstand er ved at udvikle sig.

Hvad skal du selv være særligt opmærksom på?

TTTS kan i sjældne tilfælde opstå hurtigt. Så hvis du oplever, at maven pludselig vokser meget og bliver stor og spændt inden for få dage, er det vigtigt at du kontakter afdelingen. Det kan være svært at vurdere, men man kan altid ringe til afdelingen og evt. komme ind til en vurdering

Hvad kan man gøre, hvis der opstår komplikationer?

Hvis der opstår komplikationer i form af TTTS, eller hvis den ene tvilling vokser meget mindre end den anden, vil du/I blive henvist til Rigshospitalet i København til vurdering og evt. behandling. Behandlingen afhænger af alvorligheden af tilstanden og tidspunktet i graviditeten og foregår altid i fællesskab med Rigshospitalets læger og jer.

TTTS kan behandles med en laseroperation, som er en kikkertoperation i lokalbedøvelse, hvor man med laser lukker de kar, som løber mellem tvillingerne, således at man sikrer, at der ikke længere kan løbe blod fra den ene til den anden. Ved en laseroperation er målet at redde begge tvillinger, og det er denne behandling, der som udgangspunkt tilbydes. I

nogle tilfælde er den ene tvilling dog meget lille eller alvorligt syg og har meget stor risiko for ikke at overleve. Her kan man vælge at foretage en såkaldt "clamping", med formål at redde den raske tvilling. Hvis det skulle komme på tale, vil I få uddybende information og rådgivning på Rigshospitalet.

Hvor tit er der behov for skanning, hvis du er gravid med monochoriotiske tvillinger?

Som i alle andre graviditeter er der tilbud om en 1. trimester skanning inkl. risikoberegning for Downs syndrom og en 2. trimester gennemskanning for misdannelser.

Desuden anbefales skanning hver anden uge fra graviditetsuge 16 for at sikre, at tvillingerne vokser normalt, har normal mængde fostervand, urinblærestørrelse og normal blodgennemstrømning.

Hvis der skulle være tegn på, at tvillingerne ikke vokser, som de skal, eller mistanke om, at der er ved at udvikles TTTS, suppleres med hyppigere skanninger.

Skal man sygemeldes?

I tvillingegraviditeter er der en øget risiko for at føde for tidligt, og vi anbefaler derfor, at du fraværsmeldes senest ved 28 fulde graviditetsuger. Vi tilbyder at skanne længden på din livmoderhals gennem skeden i graviditetsuge 20 eller 23 og eventuelt senere efter behov. En afkortet livmoderhals kan være tegn på, at du er i risiko for at føde for tidligt, og i givet fald er der forskellige tiltag og behandlingsmuligheder, vi kan tilbyde i forsøg på at forhindre dette.

Hvornår og hvordan føder man?

Hvis følgende kriterier er opfyldt, anbefaler vi at man stiler mod en vaginal fødsel:

- den tvilling, der ligger dybest vender med hovedet nedad
- fødslen går i gang efter 32 fulde graviditetsuger
- tvillingerne har nogenlunde samme størrelse
- der ikke har været komplikationer i graviditeten

Omkring 6 ud af 10 tvillingefødsler sker ved kejsersnit. De fleste er planlagte kejsersnit, fordi ovenstående kriterier ikke er opfyldt. Som tvillingegravid, hvor der er planlagt vaginal fødsel, er man dog i øget risiko for, at man under fødslen må lave kejsersnit, fordi fødslen ikke forløber som forventet.

Vi anbefaler at tvillinger med fælles moderkage fødes senest ved 37 fulde graviditetsuger enten ved igangsættelse af fødslen eller ved kejsersnit.

Kontaktinformation: XXXXXXXXX

Appendiks 3. Ligheder og forskelle på TTTS, TAPS og IUGR (Skema fra UpToDate)

Similarities and differences among TTTS, TAPS, and sFGR on ultrasound examination of both twins			
Ultrasound finding	TTTS	TAPS	sFGR
Fluid discordance	+++++ Oligohydramnios in one sac and polyhydramnios in the other sac	-	++ Oligohydramnios in the sac of the intrauterine growth restricted twin, normal amniotic fluid volume in the AGA twin
Growth discordance (>25% difference between twins)	++ 50% will have estimated fetal weight <10 th percentile	+	+++++ 100% will have estimated fetal weight <10 th percentile
MCA Doppler discordance (>1.5 MoM in donor/anemic and <0.8 MoM in recipient/plethoric)	++	+++++	+
Fetal bladder discordance	Small donor bladder and/or enlarged recipient bladder	-	-
Ductus venosus abnormalities	+++++	++	++
Fetal hydrops	+++++	+	-
Placental appearance: Donor side hyperechoic and thickened, recipient side normal	++	+++++	-

"+" signifies the prominence of the ultrasound finding. "-" signifies that the ultrasound finding is not associated with the diagnosis.

TTTS: twin-twin transfusion syndrome; TAPS: twin anemia polycythemia sequence; sFGR: selective fetal growth restriction; AGA: appropriate for gestational age; MCA: middle cerebral artery; MoM: multiples of the median.

UpToDate®

Reference UpToDate (43)Reference Mari et al. (44)