

Sandbjerg 2010

Tvillinger – håndtering af graviditet og fødsel

Relevante diagnosekoder:

Dichoriske, diamnioniske tvillinger DO300C
Monochoriske, diamnioniske tvillinger DO300D
Monoamnioniske tvillinger DO300E
Tvillinger, begge levendefødte DZ372
Tvillinger, een levendefødt, den anden dødfødt DZ373
Tvillinger, begge dødfødte DZ374
Placentatransfusionssyndrom DO430
Forsinket fødsel af TV B DO632A
Partus plurifoetatio, tvilling A spontan og tvilling B med sectio caesares acut

1. ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

Jeannette Marie Bing Lauritzen, Jeanette Tranberg Christensen, Tine Dalsgaard Clausen, Eva Hoeseth, Marianne Johansen, Marianne Rohde, Line Rode, Lene Sperling (Tovholder)

Guideline - Afgrænsning og dilemma

Gruppen har valgt mere dybdegående at fokusere på håndteringen af selve tvillingegraviditeten og har inkorporeret afsnit fra den gamle tvillinge-guideline (2005)¹ som omhandler selve fødslen. Formålet er at denne samlede guideline fremadrettet skal erstatte den gamle.

Gruppen finder, at der er flere dilemmaer, særligt i forhold til væksthæmning SGA/IUGR/vægtdiskordans, GDM-screening, Tvillingetransfusionssyndrom og hypertensionsbehandling.

Gruppen har ikke forholdt sig til de specielle forhold vedr risikovurdering for Downs Syndrom etc hos tvillinger, idet dette er behandlet i den føtalmedicinske guideline vedr. nakkefoldskanning. Der henvises til guideline herfor <http://www.dsog.dk/guideline/nakkefoldskanning>

¹ gemelliarbejdsgruppen for 2005 udgaven bestod af: Per Ovesen, Nina Palmgren, Lise Lotte Torvin Andersen, Lone Lauersen, Bente Sørensen, Peter Damm, Heidi Sharif, Lillian Skibsted, Marianne Johansen

Indholdsfortegnelse

1. ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER.....	1
Guideline - Afgrænsning og dilemma	1
Indholdsfortegnelse.....	2
2. REKOMMENDATIONER MED STYRKEGRADER	5
3. BAGGRUND	10
3.1. Nomenklatur i forhold til tvillingernes beliggenhed.....	10
3.2. Dilemmaer.....	11
3.3. Epidemiologi	11
3.4. Choriotetens betydning for komplikationer	12
3.5. Fosterreduktion.....	13
3.6. Fosterdød af en tvilling	14
4. KOMPLIKATIONER TIL TVILLINGEGRAVIDITETER	15
4.1. Graviditetsbetinget hypertension.....	15
4.2. Præeklampsi.....	16
4.3. Leverbetinget graviditetskløe (pruritus gravidarum).....	16
4.4. Graviditetsbetinget Diabetes(GDM)	16
4.5. Væksthæmning- (SGA/IUGR/ vægtdiskordans).....	18
4.5.1. Definitioner: SGA, IUGR, vægtdiskordans, AO- og CRL-ratio ..	18
4.5.2. Prædiktorer for diskordant fødselsvægt.....	19
4.5.3. Usikkerhed på EFW (estimated fetal weight, UL-vægtestimat).....	20
4.5.4. Føtal tilvækst hos tvillinger	21
4.5.5. Flowundersøgelser	21
4.5.6. Yderligere undersøgelser.....	23
4.5.7. Prognose for barnet ved væksthæmning (SGA/IUGR/vægt diskordans)	24
4.5.8. Konklusion vedr. væksthæmning	26
4.6. Præterm fødsel.....	26
4.6.1. Spontan præterm fødsel.....	26
4.6.2. Cervixskanning hos tvillingegravide og risiko for præterm fødsel	27
4.6.3. Behandlingsmuligheder hos tvillingegravide med kort cervix ..	28
4.6.4. Cervixskanning hos tvillingegravide med truende præterm fødsel	29
5. TVILLINGE TRANSFUSIONSSYNDROM (Twin to Twin Transfusion Syndrom: TTTS).....	30
5.1. Definition:	30
5.2. Hyppighed:	32
5.3. Spontan forløb:	32
6. FØDSLEN	33
6.1. Optimalt forløsningstidspunkt:	34
6.2. Fødselsmåde	35
6.3. Særlige forhold:.....	36
6.3.1. Monoamniotiske tvillinger(MA):	36

Tvillingerguideline, Sandbjerg, endelig version

6.3.2. Monochoriske, diamniotiske tvillinger (MC/DA).....	37
6.3.3. Fosterpræsentation	37
6.3.4. Diskordant vægt og IUGR.....	37
6.3.5. Tidligere sectio	38
6.3.6. Præterm fødsel.....	38
6.4. Selve fødslen.....	39
6.4.1. Igangsættelses procedurer.....	39
6.4.2. Forberedelser.....	39
6.4.3. Intrapartum monitorering.....	39
6.4.4. Tidsinterval mellem TV-A og TV-B	40
6.4.5. Forløsning af TV-B	41
6.4.6. Fødsels 3. stadie	41
7. Postpartum depression hos gemellimødre	41

Anvendte forkortelser:

AFI	Amniotic fluid index
AO	Abdominal omfang
AR	Assisteret reproduktion
AREDF	Abscent or reverse end diastolic flow (svarer til Flowklasse 3)
BPD	Biparietal diameter
BPP	Biofysisk profil
CS	Cesarean sectio: kejsersnit
CVPS	Cardio vaskular profile score
DC	Dichoriske
DV	Ductus venosus
DVP	Dybste sø
DZ	Dizygote= tveæggede
EFW	Estimated Fetal Weight (estimeret fostervægt)
FHA	Foster Hjerne Aktion
FL	Femur længde
FV	Fødselsvægt
GA	Gestationsalder
GDM	Gestational diabetes mellitus
HO	Hoved omfang = HC hovedcirkumferens
HSP	Hindesprængning
IUGR	Intrauterine Growth Restriction (væksthæmning)
LR	Likelihood Ratio
MA	Monoamniotiske
MC	Monochoriske (Diamniotiske)
MCA	Arteria cerebri media
MZ	Monozygote= enæggede
NB	Næseben
NEC	Nekrotiserende enterocolitis
Non-VTX	UK eller anden malpræsentation/ikke hovedstilling
NPV	Negativ prædiktiv værdi
OGTT	Oral glukose tolerance test
PE	Præeklampi
PI	Pulsatility Indeks
PPV	Positiv prædiktiv værdi
PSV	Peak Systolic Velocity
ROC	Receiver operating characteristic
RCT	Randomized controlled trial (randomiseret kontrolleret studie)
SD	Standard deviation (standard afvigelse)
SGA	Small for Gestational Age
SPTD	Spontan præterm fødsel
TTTS	Twin to Twin Transfusion Syndrome (tvillingetransfusionssyndrom)
TVUL	Trans vaginal ultralydskanning
UK	Underkropspræsentation
VTX	Hovedstilling
WML	White matter lesions (leukomalaci)

2. REKOMMENDATIONER MED STYRKEGRADER

Komplikationsprofilen og dermed kontrolmønsteret er helt forskellig alt efter om der er tale om en dichorisk eller en monochorisk placentation, hvorfor choricitetbestemmelse før uge 15 anbefales ([Styrke B](#)).

Hypigheden af hjertemisdannelser er ca. dobbelt så stor hos tvillinger i forhold til enkeltfødte (Risiko: 2-3 %) og muligvis endnu højere hos monochoriske tvillinger, specielt hvis de har tvillingetransfusionssyndrom, hvilket betyder at fosterhjerteskaning rekommanderes for monochoriske og bør overvejes ved dichoriske i henhold til <http://www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/foeto Guideline final .pdf> ([Styrke B](#)).

Måling af cervixlængden hos tvillingegravide i uge 22-24 er egnet til at finde de tvillingegravide, der har lav risiko for at føde præterm. Cut off på 25 mm anbefales ([Styrke B](#)).

Der rekommanderes tidlig og gentagne ultralydskanninger af monochoriske med henblik på opsporing af tvillingetransfusionssyndrom i de tidlige stadier ad hensyn til vejledning om prognose og information om muligheden for amnioskopisk laserkoagulation af placentaanastomoser, fosterreduktion eller abort. Særlige hjerteundersøgelser som led i opsporen af tvillingetransfusionssyndromet må overvejes. ([Styrke B](#)).

Opfølgning, behandling og forløsning af tvillingegravide med graviditetsbetinget hypertension, præeklamsi, graviditetsbetinget cholestase og gestationel diabetes følger rekommandationer for singletons ([Styrke C](#)). På baggrund af den øgede forekomst af gestationel diabetes mellitus hos tvillingegravide, kan man overveje oral glucosebelastningstest også til tvillingegravide, der ikke har andre risikofaktorer ([Styrke C](#)). Tvillingemødres øgede forekomst af postpartum depression gør at tvillingemødre kræver extra opmærksomhed såvel præ- som post partum ([Styrke C](#)).

Der anbefales screening af dichoriotiske tvillinger i uge 23 og uge 28 for estimeret vægtdiskordans med særlig vægt på forskel i abdominalomfanget. Øvrige tilvæstskanninger i henhold til flowchartet. Ved diskordans på > 20 % eller hvis én eller begge tvillinger vægtestimeres til under 2SD af den forventede vægt for singletons anbefales supplerende CTG og flowundersøgelser og der bør laves tilvækstkontrol efter 14 dage. Værdien af a. cerebri media flow (MCA) hos tvillinger er usikkert og da det ikke sjældent er svært at måle anbefales det i første omgang kun at måle flow i a. umbilicalis. Ved patologisk umbilicalflow suppleres med flow i venesystemet og evt. MCA. Biofysisk profil kan overvejes specielt ved lave gestationsaldrer. Forløsningstidspunkt ved SGA/IUGR/påvirket flow må vurderes under hensyntagen til gestationsalderen for en eventuel rask tvilling, samt studier der tyder på en længere latenstid fra patologiske flow til fosterdød i tvillinge graviditeter ([Styrke B-C](#)).

Flowcharts for Ultralydskontrol af tvillinger

		MC	DC
Nakkefoldskanning med chorisitetsbestemmelse*, NB og evt. dobbelttest	Før uge13 ⁺⁶	+	+
TTTS kontrol (+ evt. GS)	Uge 15-16	+	
TTTS kontrol	Uge 18	+	
TTTS kontrol GS og fosterhjerteskaning	uge 20	+	+
TTTS kontrol	Uge 22	+	
TTTS kontrol Cervixskanning Biometrikontrol	Uge 23-24	+	+
TTTS kontrol og tilvækstkontrol	Uge 26	+	
TTTS kontrol Tilvækstkontrol	Uge 28	+	+
TTTS kontrol	Uge 30	+	
TTTS kontrol Tilvækstkontrol	Uge 32	+	+
Tilvækstkontrol	Uge 34	+	
Tilvækstkontrol	Uge 36	+	+

Figur 1. Flow-chart for ultralydskontrol i ukomplicerede tvillinge graviditeter (TTTS: Kontrol: Tranfuionssyndromkontrol GS: Gennemskanning; NB: Næseben)

* Choricitetsbestemmelse før uge 14⁺⁶

Rekommendationer for forløsning.

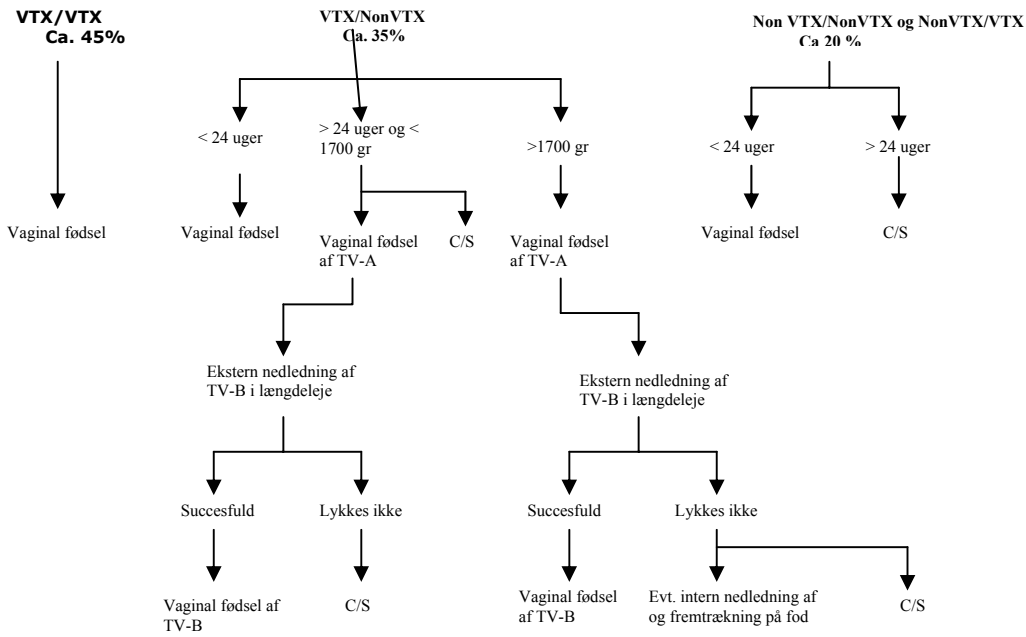
<p>DIAMNIOTISKE TVILLINGER (DC og MC/DA)</p> <p>Ved ukompliceret graviditet til 38 fulde uger Og TV-A i hovedstilling: Stile mod vaginal fødsel med igangsættelse ved 38 fulde uger. Pga øget risiko for sen perinatal mortalitet (> 32 uger) hos MC kan man overveje elektiv forløsning af MC ved 36-37 fulde uger</p> <p>Ved ukompliceret graviditet til 38 fulde uger og TV-A i UK. Elektivt sectio</p>	<p>MONOAMNIOTISKE TVILLINGER</p> <p>Elektivt sectio ved 32-34 fulde uger på grund af risiko for navlesnorskomplicationer</p> <p>Fødslen bør foregå på afd. med neonatalafdeling</p> <p>Elektivt sectio bør forudgås af lungemodning</p>
--	--

<p>Særlige forhold vedrørende fødselsmåde</p> <p>Fosterpræsentation TV-B i UK: Ingen beskyttende effekt af sectio, hvis fuldbåren og normalvægtig. Se dog nedenfor for præterm fødsel og IUGR.</p> <p>Choriositet Ingen styrkebaserede anbefalinger vedrørende forløsningsmåde af MC/DA tvillinger versus DC. Man må dog påregne en ikke nærmere specificeret risiko for akut intrapartum tvilling-til-tvilling transfusions syndrom (TTTS). Med baggrund heri samt pga begrænsede muligheder for at detektere akut TTTS vælger man flere steder at forløse MC-tvillinger ved elektivt sectio med mulighed for simultan afnavling.</p> <p>Vægtdiskordans Både vægtdiskordans og IUGR er risikofaktorer for et mindre godt udkomme, men der foreligger ingen evidens for at fødselsmåden påvirker dette.</p> <p>IUGR hos en eller begge Forholdsregler som for singletons med særlig opmærksomhed på kontinuerlig CTG-overvågning, hvis vaginal fødsel. Se venligst Sandbjerg guideline for <i>IUGR</i> (2005).</p> <p>Igangsættelsesprocedure Igangsættelse kan følge vanlige igangsættelsesprocedurer. Der henvises venligst til Sandbjerg-guideline for <i>Igangsættelse af fødsel</i> (2003).</p>

<p>Præterm fødsel (< 24 uger) Vaginal fødsel uafhængig af fosterpræsentation. Også ved TV-A i UK.</p> <p>Præterm fødsel (< 32 uger) Kan sectio overvejes uafhængigt af choriositet, foster-præsentation og -skøn</p> <p>Præterm fødsel (> 32 uger < 37 uger) Ved TV-B i UK og samtidig fosterskøn < 1700 gr kan sectio overvejes. Ellers stiles mod vaginal fødsel.</p>

Figur 2: Forløsningsflowchart. Evidens grad B-C for alle anbefalinger omkring selve fødslen.

Tvillingerguideline, Sandbjerg, endelig version



Figur 3: Flowchart for forløsningsmetode afhængig af præsentation. Evidens styrke B og C

Generelle forhold ved vaginal tvillinge fødsel

Forberedelse:	2 Sechers-borde og anæstesi bord tilsluttet og klargjort. Nitrolingual spray / Bricanyl til akut tocolyse og tang på stuen. Sikring af fosterpræsentation ved UL, hvis tvivl. Såfremt der ikke er foretaget UL-vægtskøn for nylig kan dette evt. udføres. IV-adgang og Syntocinon-drop tilsluttet.
Personale / beredskab:	Tilstede ved fødslen er jordemoder, evt. afdelingsjordemoder, sygehjælper, erfaren obstetriker og pædiater. Rollerne fordeles. Anæstesilæge og -sygeplejerske samt pædiater adviseres med henblik på at kunne give øjeblikkeligt fremmøde.
Intrapartum overvågn.:	Under hele fødslen bør der være en jordemoder på stuen. Tæt CTG-monitorering (tvillinge-CTG) anbefales. Ved monochoriske tvillinger og/eller IUGR anbefales kontinuerlig CTG, gerne med intern og ekstern CTG. Der skal være adgang til ultralydsundersøgelse på stuen.
Forløsning af TV-B:	Samtidig med fødsel af TV-A foretages ekstern bimanuel nedledning af TV-B i længdeleje. Hurtig afnavling af TV-A. God overvågning af FHA på TV-B genetableres (ekstern eller intern CTG, evt. UL). Afventer kontraktioner og ledende fosterdel vel engageret i BI før evt. HSP.
Fødselsinterval:	Under forudsætning af kontinuerlig normal CTG på TV-B er der ingen øvre tidsgrænse. Der foreligger ikke dokumentation for et optimalt tidsinterval mellem TV-A og B's fødsel, ligesom fosterpræsentation af TV-B er ligegyldig i forhold til perinatalt udkomme (fraset ved præterm fødsel og FV < 1700 gr). Der er dog muligvis en let øget risiko for sectio på TV-B, hvis tidsintervallet overstiger 15 minutter.
Sectio på TV-B:	Indikationer som for singletons. Ved malpræsentation af TV-B eller på indikationen truende asfyksi kan evt. gøres intern vending/nedledning og fremtrækning på fod/fødder såfremt erfaren obstetriker tilstede. I modsætning til singleton kan vacuum anlægges på højtstående caput. Forud for sectio på indikationen asfyksi eller navlesnorsfremfald kan evt. gives akut tokolytika (1 ml Bricanyl (0,5 mg/ml) i.v. eller 1-2 pust Nitrolingual spray).
3. Stadie	Øget risiko for atoni/blødning. Der gives injektion Syntocinon 10 IE i.m. efter TV-B's fødsel og opsættes Syntocinon-drop (20 IE i 500 ml NaCl: 60 ml/h). Det samme gælder ved sectio. Se i Sandbjerg-guideline i <i>Post Partum Blødning</i> (2003).

Figur 4: Flowchart for vaginal forløsning. Evidensgrad B og C.

3. BAGGRUND

3.1. Nomenklatur i forhold til tvillingernes beliggenhed

For optimalt at kunne følge/kontrollere de enkelte fostre er det nødvendig med ensartet og konsistent terminologi.

I graviditeten benævnes:

TV 1: Det foster der ved nakkefoldskanningen ligger mest med hoved/krop i maters venstre side.

TV 2: Det foster der ved nakkefoldskanningen ligger mest med hoved/krop i maters højre side.

Vi tilråder, at man så tidligt som muligt for både TV 1 og TV 2 beskriver følgende.

Placenta: beskrive placentas og septums placering samt hvor navlesnorene insererer sig.

Køn: beskrive fostrenes køn (især ved forskellige køn).

Diskordant vækst: beskrive, hvem der er den store, og hvem der er den lille.

Andre karakteristiska der kan skelne mellem de 2 tvillinger

Ledende tvilling (Astraia: presenting twin): Det foster der ved den aktuelle skanning ligger tættest på orificium internum.

Ved fødselen:

TV A: Det foster/barn der fødes først enten vaginalt eller ved sectio.

TV B: Det foster/barn der fødes sidst enten vaginalt eller ved sectio

3.2. Dilemmaer.

Der er flere dilemmaer vedrørende diagnostik, kontrol og håndtering af tvillingegegraviditeter, der gør at håndtering af tvillingegegraviditeter er en speciel udfordring

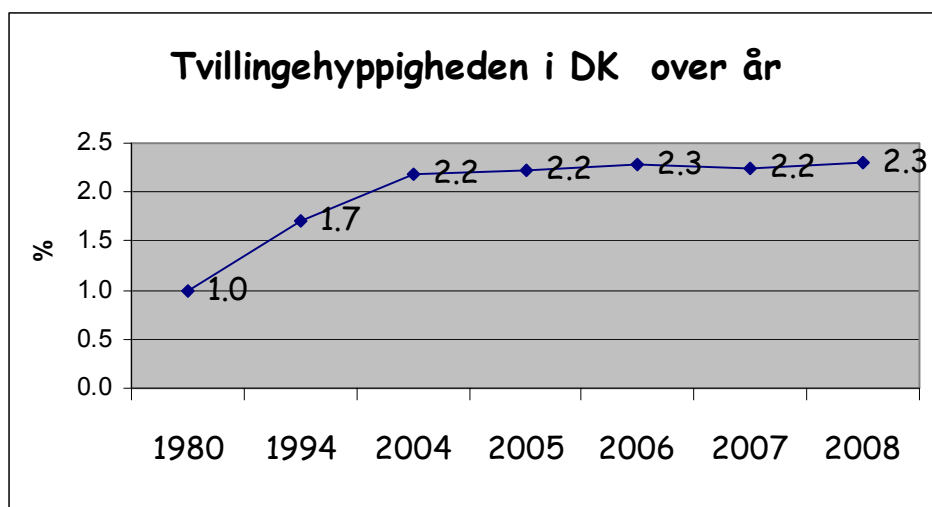
Diagnostiske dilemmaer:

1. Usikkerheden på UL EFW er større end i singleton graviditeter (se 4.5.3).
2. Usikkerheden vedrørende tolkning af UL resultaterne er større end i singleton graviditeterne (se 4.5.4 føtal tilvækst og 4.5.6 flowundersøgelser).
3. Usikkerhed om komplikationers betydning for tvillingegegraviditeten. (se 4.1 graviditetsbetinget hypertention).

Klinisk beslutningstagnings dilemmaer:

I forhold til at indgribe i graviditeten eller at undlade dette (invasive indgreb eller forløsning) er der ud over den gravide, to fostre at tage hensyn til, der kan have modstridende behov for håndtering.

3.3. Epidemiologi



Figur 5 viser antallet af tvillingefødsler i % af det samlede antal fødsler i Danmark i årene 1980 til 2007.

Antallet af tvillingefødsler er steget i Danmark fra ca. 1 % i 80'erne til godt 2 % i 2004 og har siden ligget stabilt omkring 2,2 %. Hvis vi antager at hovedparten af denne stigning skyldes tvillinger opstået efter assisteret reproduktion (AR) enten som IVF; ICSI eller IUI, så er halvdelen af tvillingerne, der fødes i Danmark undfanget ved AR og resten er såkaldt spontant opståede. Det estimeres således, at der hvert år i DK vil forekomme ca. 1150 dichoriske (DC) og ca. 225 monochoriske (MC) heraf 10 monoamniotiske tvillinger (MA) under forudsætning, at fødselstallet er nogenlunde konstant. Hvis antallet af tvillinger, der er opstået efter AR falder, så vil den relative

andel af MC tvillinger stige. I et nyt Dansk retrospektivt multicenterstudie, hvor data var hentet fra Astraia var andelen af MC tvillinger 14 %. (Oldenburg, 2010).

3.4. Chorositetens betydning for komplikationer

Da komplikationsprofilen er helt forskellig alt efter, om tvillingerne har to (dichorisk) eller en moderkage (monochorisk placentation), er det meget afgørende, at choriciteten bestemmes så akkurat, som det er muligt. Choriciteten bestemmes mest sikkert før uge 15. Er der to helt adskilte placentae eller har fostrene ikke samme køn, bedømmes placentationen altid som dichorisk. Er der derimod kun "en" placenta at se, kan choriciteten bedømmes ud fra, om man kan identificere et lambdategn, hvor chorion fra de morfologiske 2 placenta er interponeret ned mellem amnionhinderne. Er dette tegn tilstede, så er det i 99-100 % af tilfældene en DC placentation. (Sepulveda et al., 1996, Carroll et al., 2002). Lambdategnet forsvinder hos ca. 7 %. Kan man ikke se et lambdategn efter uge 15, kan man derfor ikke afgøre, hvilken choricitet der er tale om. Nye studier har vist at 3D ultralydsundersøgelser af skillevæggens tykkelse kan være en mulighed ved ukendt choricitet i 2. og 3. Trimester, hvor dette skønnes særligt relevant (Senat et al., 2006). Er lambdategnet derimod tilstede f.ex på gennemskanningstidpunktet, er det fortsat muligt at fastlægge choriciteten som dichorisk. Såfremt det ikke lader sig gøre at bestemme choriciteten så må graviditeten betragtes og håndteres som monochorisk.

Monochoriske tvillingegraviditeters risikoprofil i forhold til dichoriske tvillingegraviditeter:

1. Risiko for TTTS
2. Øget risiko for misdannelser.
3. Øget risiko for abort og præterm fødsel.
4. Øget risiko for sen perinatal død.

I et nyere stort engelsk registerstudie med en population på 2329 tvillingegraviditeter fandt man at medfødte misdannelser var 70% højere hos tvillinger end hos singletons. Specielt fandt man at misdannelsesraten var næsten dobbelt så høj hos MC tvillinger som hos DC tvillinger. Dette var også gældende for hjertemisdannelser (Glinianaia et al., 2008).

En gruppe fra USA har gennemgået nyere litteratur på området og konkluderer, at fosterhjerteskanning bør tilbydes alle MC tvillingegravide (Campbell et al., 2009).

En prospektiv dansk/svensk multicenter undersøgelse har vist, at risikoen for at abortere eller miste et af børnene før 24 uger er 5 - 6 gange højere, risikoen for at føde før 28 uger er 4 gange højere og risikoen for at føde før 33 uger 2-3 gange højere hos tvillinger med en moderkage i forhold til tvillinger, der har to moderkager (Sperling et al., 2005). Disse resultater er i overensstemmelse med udenlandske undersøgelser (Sebire et al., 1997) og i overensstemmelse med et helt nyt stort dansk kohorte/registerstudie fra 14 afdelinger i Danmark (Oldenburg, 2010).

I et nyere hollandsk retrospektivt kohorte studie fandt man at sen perinatal mortalitet (>32 uger) hos MC var signifikant højere end hos DC tvillinger. Dette gjaldt også MC-tvillinger, som ikke havde udvist antenatale ultrasoniske tegn til TTTS, placenta insufficiens eller vægtdiskordans. I samme studie fandt man, at MC-tvillinger gennemsnitligt fødes 1 uge før DC og således med lavere fødselsvægt. Endelig fandt man at der var en signifikant hyppigere forekomst af NEC hos MC-tvillinger sammenlignet med DC (Hack et al., 2008) ([Evidens grad 3](#)).

3.5. Fosterreduktion

Ved dichoriske flerfoldsgraviditeter gøres fosterreduktion ved injektion af kaliumklorid intrathorakalt eller intrakardielt i fosteret. Ved monochoriske flerfoldsgraviditeter gøres fosterreduktion ved okklusion af navlesnoren (clamping).

Dansk lovgivning tolkes aktuelt sådan, at der gives mulighed for fosterreduktion efter følgende regler:

Før udløbet af 12. svangerskabsuge:

Uden samrådstilladelse:

Hvis indgrebet væsentlig formindsker risikoen for abort, præterm fødsel eller forringelse af kvindens helbred.

Med samrådstilladelse: Hvis det er risiko for at fosteret får en "alvorlig legemlig eller sjælelig lidelse". (Diskordans for kromosomfejl eller misdannelser)

Fosterreduktion tillades ikke: Ved ikke lægelige begrundelser, som for eksempel at kvinden kun ønsker at føde et barn.

Efter udløbet af 12. svangerskabsuge:

Uden samrådstilladelse:

Hvis indgrebet er nødvendigt for at "afværge fare for den gravides liv eller for en alvorlig forringelse af hendes legemlige eller sjælelige helbred og denne fare udelukkende eller overvejende er lægefagligt begrundet.

Med samrådstilladelse:

Hvis der foreligger særlige omstændigheder og indgrebet væsentlig formindsker en risiko for abort eller præmatur fødsel

Hvis det er risiko for at fosteret får en "alvorlig legemlig eller sjælelig lidelse".

(Diskordans for kromosomfejl eller misdannelser)

Fosterreduktion tillades ikke: Ved ikke lægelige begrundelser, som for eksempel at kvinden kun ønsker at føde et barn.

Baggrund:

I praksis er der i Danmark mulighed for fosterreduktion fra 3 til 2 men ikke fra 3 til 1 eller 2 til 1 for at formindske risikoen for abort eller præterm fødsel. Lovgivningen i andre lande er anderledes og giver nogle steder mulighed for reduktion fra 2 til 1. (, 2008)

Der findes kun lidt litteratur, der beskriver resultater af reduktion fra 2 til 1.

I en amerikansk retrospektiv undersøgelse fra 2004 sammenlignede man udkommet af 52 tvillingegraviditeter reduceret til et foster, med udkommet for ikke reducerede tvillingegraviditeter og singleton graviditeter. Der konkluderes, at reduktion i

tvillingegaviditeter er sikrere (mindre risiko for præterm fødsel og lavere mortalitet) end at fortsætte graviditeten med tvillinger. Abortraten var 1,9 %. Arbejdet har dog den svaghed, at choriositeten ikke er registreret. De reducerede tvillingegraviditeter er formentlig alle dichoriske, medens de ikke reducerede tvillinger formentlig er blandet dichoriske og monochoriske (Evans et al., 2004).

I et nyt dansk retrospektivt studie af 70 fosterreduktioner (trillinger reduceret til to eller et foster) fandt man at fosterreduktion ikke ser ud til at øge abortrisikoen nævneværdigt, men reducerer risikoen for præmatur fødsel og perinatal mortalitet. Ved reduktion til singleton-graviditeter opnås endnu bedre resultater. Der forekom ikke hverken abort, perinatal eller sen neonatal død i graviditeter, hvor der blev reduceret til et foster (Frederiksen et al., 2009).

Fosterreduktion ser ud til at være en relativ sikker procedure og er således et indgreb, der kan overvejes i tilfælde af diskordans for strukturelle eller kromosom anomalier.

[Evidensgrad 3.](#)

I enkelte tilfælde vil det være relevant at overveje fosterreduktion for at afværge fare for forringelse af den gravides helbred, eller hvis det foreligger særlige omstændigheder og indgrebet væsentlig formindsker en risiko for abort eller præmatur fødsel.

Det synes ikke at være faglig (kun lovgivningsmæssig) begrundelse for ikke også at kunne tilbyde fosterreduktion til tvillingegravide (især ikke før uge 12, hvor der her i landet er fri adgang til abort), selvom indikationen kun er "mors ønske". Det findes dog ikke studier, der belyser de psykiske konsekvenser af fosterreduktion.

3.6 Fosterdød af en tvilling

Tidlig spontan reduktion fra en tvillinge til en singleton graviditet er hyppig. Angives til 27 % (Dickey et al., 1992). Vanishing twins, hvor den ene tvilling dør, rapporteres at ske i mindst 12 % af alle tvillingegraviditeter og formentlig hyppigere ved tvillingegraviditeter opstået efter AR (Jauniaux et al., 1988), Efter uge 20 ses spontan reduktion hos 5-6% af alle tvillinger. Risikoen øges, hvis den ene tvilling har en malformation og risikoen er 4 gange større blandt MC i forhold til DC tvillinger (Kilby et al., 1994) . Pga de særlige placentære anastomoser er der risiko for akut hypotension med efterfølgende ischæmi hos co-tvillingen med øget morbiditet, specielt neurologiske handikaps eller død hos denne.

4. KOMPLIKATIONER TIL TVILLINGEGRAVIDITETER

Almindeligt forekommende graviditetskomplikationer som

- Graviditetsbetinget hypertension,
- Præeklampsi
- Graviditetsbetinget leverkløe
- Graviditetsbetinget diabetes
- Væksthæmning (SGA/IUGR/DISKORDANS)
- Præterm fødsel

er hyppigere forekommende ved tvillingegraviditeter sammenlignet med singletongraviditeter.

Hos de monochoriske tvillinger optræder den helt særlige graviditetskomplikation Det føtale Tvillingetransfusionssyndrom (TTTS)

4.1. Graviditetsbetinget hypertension

Graviditetsbetinget hypertension er 2-3 gange hyppigere hos tvillingegravide sammenlignet med singletongravide (Krotz et al., 2002) (Santema et al., 1995) (Sibai et al., 2000)

Et amerikansk studie fra 2006 stiller imidlertid spørgsmålstegn ved, om man skal følge samme behandlingsprincipper for tvillingegraviditeter som for singletongraviditeter. Forfatterne testede hypotesen, at gestationel hypertension har en mere benign effekt på neonatalt udkomme i tvillingegraviditeter sammenlignet med singletons, fordi det forhøjede blodtryk i tvillingegraviditeter til en vis grad kompenserer for det øgede perfusionsbehov.

Studiet er et retrospektivt kohortestudie af 102,988 levendefødte tvillinger og 5,523,797 singletons i perioden 1998-2000. Hovedudkommet er relativ risiko (RR) for dårligt neonatal udkomme målt på: præterm fødsel, intrauterin væksthæmning, lav 5 min apgarscore og neonatal død. Sammenlignes gestationelt hypertensive tvillingegravide med raske tvillingegravide og singletons, findes RR for de hypertensive tvillingegravide at være lavere end for singletongravide i forhold til alle ovenstående parametre, også efter at have kontrolleret for confounders som alder, social status, paritet og misbrug af alkohol/tobak m.m. (**Luo et al., 2006**)

Det ser således ud til, at gestationel hypertension har en mindre negativ effekt på det neonatale udkomme i tvillingegraviditeter sammenlignet med singletons [Evidensgrad 2](#).

Antihypertensiv behandling i graviditeten iværksættes også for at beskytte den gravide mod intrakraniell blødning. Det er ingen grund til at antage at hypertension hos tvillingegravide har en mindre negativ effekt på den gravides helbred end for singleton

graviditeter. Derfor anbefales at hypertensionsbehandling hos tvillingegravide følger samme retningslinjer som for singleton gravide

<http://www.dsog.dk/sandbjerg/Hypertension-Preeklampsi.pdf>

Der findes dog endnu ingen studier, som afdækker, hvorvidt tvillingegravide med gestational hypertension bør håndteres anderledes end singletongraviditeten, hvad angår behandlingsindikation og forløsnings tidspunkt [Evidensgrad 4](#).

4.2. Præeklampsi

Hyppigheden af præeklampsi er væsentlig højere hos tvillingegravide (14 %) (Hnat et al., 2002, Hauth et al., 2000) eller RR på 2,4 i forhold til singleton gravide (Duckitt et al., 2005).

M.h.t. kontrol og behandling af graviditeter kompliceret med præeklampsi henvises til præeklampsi guideline. <http://www.dsog.dk/sandbjerg>

4.3. Leverbetinget graviditetskløe (pruritus gravidarum).

Leverbetinget graviditetskløe er defineret ved forhøjede galdesalte og kløe, forekommer i sidste halvdel af graviditeten og forsvinder efter fødslen (Hay, 2008). Hyppigheden hos tvillingegravide angives til 21 % mod ca. 5 % hos singletongravide (Gonzalez et al., 1989). Flerfoldsgravides forhøjede østrogenniveau antages at være årsagen til den øgede forekomst af graviditetskløe hos tvillingegravide (Pusl and Beuers, 2007). Der er ikke meget litteratur, der specifikt beskriver forholdene blandt tvillingegravide i relation til graviditetskløe, men i et enkelt retrospektivt studie kunne de ikke vise, at det perinatale udkomme var dårligere hos tvillingegravide med cholestase i forhold til tvillingegravide uden cholestase. Forfatterne tilskrev dette at flerfoldsgravide jo forløses før uge 40 under alle omstændigheder (Lausman et al., 2008) [Evidensgrad 3](#).

Der henvises til http://www.dsog.dk/sandbjerg/Leverbetinget%20graviditetskle%20-%20endelig%20guideline_2008.pdf

4.4. Graviditetsbetinget Diabetes (GDM)

I Danmark screenes gravide for gestational diabetes mellitus (GDM) på baggrund af risikofaktorer (http://www.dsog.dk/files/screening_GDM.pdf), og kvinder med flerfoldsgraviditeter screenes på baggrund af de samme kriterier som singleton gravide.

Flerfoldsgraviditeter med 2 placentae eller én større placenta er associeret med flere komplikationer i graviditet og fødsel såsom spontan abort, præeklampsi, anæmi,

gestationel hypertension, placenta prævia, polyhydramnios og PROM. Flere af disse komplikationer ses også hyppigere i graviditeter med GDM. Den nedsatte insulinfølsomhed, som er hormonelt betinget og ses i alle graviditeter, kan modificeres af forskellige faktorer bl.a. diæt, fysisk aktivitet, BMI, maternel alder og placentas masse/vægt.

Flere studier (Rauh-Hain et al., 2009, Roach et al., 1998, Schwartz et al., 1999, Sivan et al., 2002), men ikke alle (Henderson et al., 1995, Buhling et al., 2003) har vist øget risiko for GDM i flerfoldsgraviditeter.

Et nyt amerikansk studie fra 2009 undersøgte en kohorte på 23.056 gravide kvinder, hvoraf de 553 var tvillingegraviditeter. Man fandt her ved hjælp af talrige regressionsanalyser justeret for alder, etnicitet, BMI, rygning og paritet at risikoen for at udvikle GDM var øget 2-fold ved tvillingegraviditet versus singleton (eller 2,2; 95 % CI 1,4-3,6). I en stratificeret analyse var det især afrikansk-amerikanske kvinder mellem 25 og 30 år, der var i størst risiko for at udvikle GDM ved tvillingegraviditeter (Rauh-Hain et al., 2009).

Et tidligere amerikansk studie fra 1999 påviste ligeledes øget forekomst af GDM ved tvillingegraviditet sammenlignet med singleton graviditeter (7,7 vs. 4,1 %). Der blev fundet signifikant forhøjet glucose niveau ved en 3-timers glucosetolerencetest i tvillingegraviditeterne, men ikke forskel i det endelige insulin behov i de to grupper (Schwartz et al., 1999).

Et retrospektivt amerikansk studie publiceret i 1995 kiggede på 3458 levendefødte tvillinger i Washington State, USA fra 1984-88 med henblik på at afdække forskel i grav.komplikationer og fødsel samt neonatale udkomme i relation til zygositet (defineret ud fra om de havde samme eller forskellig køn og efterfølgende korrigeret med Weinbergs² formel). Man fandt, at monozygote tvillinger havde øget risiko for lav fødselsvægt og præterm fødsel samt andre neonatale komplikationer. Man fandt at enskønnede tvillinger havde en højere risiko for GDM i forhold til tvillinger med forskellig køn. Efterfølgende estimerede man ud fra Weinbergs formel at MZ tvillinger havde en RR på 8,6 (95CI: 3,5-21,0) i forhold til DZ tvillinger for at udvikle GDM. Dette skyldes muligvis tilstedeværelsen af 2 placentae (mere placentarvæv) og derved større indflydelse på insulinfølsomheden (Hoskins, 1995).

I et retrospektivt amerikansk studie fra 1995 (Henderson et al., 1995) undersøgte man 9.185 gravide kvinder (1,5 % af disse var tvillingegraviditeter (n=138), uden skellen til choriositet mht. risiko for GDM i tvillinge versus singleton graviditeter. Der blev justeret for maternel alder, vægt og paritet, men ikke for choriositet. Man brugte 1-times glucosebelastningstest (OGTT) (50 g) som screeningstest for GDM og denne blev fulgt op at 3-timers (100 g) glucosetolerencetest. Der blev fulgt op med endnu en OGTT i uge 24-28. Man fandt GDM i 8/138 (5,8 %) af tvillingegraviditeter og i 493/9.047 (5,4 %) af singleton graviditeter. Dette mindre studie fandt altså ikke signifikant øget hyppighed af GDM ved tvillingegraviditet

De fleste større studier finder en øget forekomst af GDM hos tvillingegravide. Derfor kan det overvejes om tvillingegraviditet bør betragtes som risikofaktor for GDM og udløse OGTT på linje med andre risikofaktorer [Evidensgrad 3](#).

4.5. Væksthæmning- (SGA/IUGR/ vægtdiskordans)

Udfordringen består i at finde de fostre der er små og potentielt truede pga. væksthæmning (ofte pga. placenta insufficiens) og skelne disse fra konstitutionelt små, men raske fostre. Specielt ser det ud til at være vigtigt at identificere tvillinger med vægtdiskordans [Evidensgrad 2](#)

I DK benyttes Marsals reference-kurve for forventet fostervægt baseret på 759 UL målinger på 86 ukomplicerede singleton graviditeter også til vurdering af tvillinger (Marsal et al., 1996). Ifølge DSOGs biometriguideline benyttes Hadlock 1985, som indeholder HO, AO og femurlængde eller evt blot AO og femurlængde (Hadlock et al., 1996). <http://www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/Biometriguideline%202008.pdf>

Fostervægten er påvirkelig af flere forskellige faktorer, bl.a: Køn (forklarer 4 %), føtal position (tvilling B er mindst i 62 % af dicordante par), kromosom anomalier, misdannelser, placentære anomalier (eks. velamentær insertion af navlesnor), single umbilical arterie, microvasculære forandringer, ændringer i insulin-like growth factor signallering samt øget placenta-celle apoptosis (Kingdom et al., 2005) (Loos et al., 2005).

Tvillingegraviditeter adskiller sig fra singletongraviditeter ved, at den ene tvilling kan være stor og den anden lille. Særlig denne diskordans synes at være forbundet med øget perinatal morbiditet og mortalitet og kan gøre den kliniske beslutning vanskelig specielt i situationer med lav gestationsalder (Bagchi and Salihu, 2006, Blickstein et al., 2007).

4.5.1. Definitioner: SGA, IUGR, vægtdiskordans, AO- og CRL-ratio

Small for gestational age (SGA)

Defineres i Danmark som et foster med vægt under 2,3 percentilen på referencekurven (svarende til hhv. 2SD under gennemsnittet og - 22 % "for lille").

Internationalt benyttes og anbefales ofte 10 percentilen som cut-off værdi "til klinisk brug" (svt. hhv. ca. 1,28SD under gennemsnittet og - 15 % "for lille") (De Jong et al., 2000, Chang et al., 1992).

Et abdominal omfang <10 percentilen har været vist at være bedste prædikator for SGA ved fødslen (Chang et al., 1992).

Intra uterine growth retardation (IUGR)

Et foster der ikke har opnået sit genetisk bestemte vægtpotentiale, pga. placentainsufficiens, føtal- eller maternal sygdom. Diagnosen vil som udgangspunkt kræve serielle målinger, og vil bla. manifestere sig ved fald i vægt percentil, men IUGR

kan være til stede helt fra 1. trimester, og ved serielle målinger vil der være stor inter- og evt. intraobservatør variation, hvilket komplicerer diagnosen.

Fald i UL estimeret tilvækst er associeret med øget perinatal morbiditet. (De Jong et al., 1999). Blandt normal-vægtige fostre var et fald i vægtpercentil >20 associeret med øget risiko for indlæggelse på neonatal afdeling (Stratton et al., 1995).

Væksthastighed vurderet ved abdominale biometrier synes at være den bedste prædikator for IUGR og perinatal morbiditet (Chang et al., 1993) (Chang et al., 1994, Owen and Khan, 1998).

Vægtdiskordans

Herved forstås den procentuelle forskel i tvillingernes vægt (enten ultrasonisk estimeret vægt (EFW) eller fødselsvægt).

Beregnes ud fra formlen:

$(\text{vægt af den største tvilling} - \text{vægt af den mindste}) / \text{vægt af den største tvilling} \times 100$.

Der er ikke konsensus, men følgende grænser er benyttet i flere studier (Blickstein and Kalish, 2003) (Kingdom et al., 2005):

Svær: >30 % (ses i >5 % af tvillinge graviditeter)

Middel: >15-30 %

Mild: <15 % (ses i 25 %)

I de fleste studier er der anvendt 20 % som grænse, hvorfor vi anbefaler at bruge denne værdi.

I det nylige danske registerstudie lå incidensen af fødselsvægt-diskordans (≥ 20 %) på henholdsvis 14,2 % for MC og 14,8 % for DC tvillinger (Oldenburg, 2010).

AO-ratio

Ratio mellem abdominal omfanget for den lille tvilling divideret med abdominal omfanget for den store tvilling.

CRL-ratio

CRL hos den lille divideret med CRL hos den store (i 11. til 14. gestationsuge).

4.5.2. Prædiktorer for diskordant fødselsvægt

CRL-ratio (diskordans)

Et studie har vist at en CRL-ratio <0.85 øger risikoen for udvikling af diskordant fødselsvægt (Blickstein and Kalish, 2003). Tilsvarende har man fundet at forskel på 12 mm på CRL mål hos de to tvillinger gav en risiko på 79 % for et kompliceret udkomme og 50 % for føtal død, (Lewi et al., 2008). I andre studier har man ikke kunne finde en sikker sammenhæng mellem CRL og fødselsvægt-diskordans (Sebire et al., 1998, Dickey et al., 1992) [Evidensgrad 2.](#)

AO-ratio (diskordans)

Fra et prospektivt studie af 503 DC tvillinger fandt man at 13 % havde en fødselsvægt-diskordans på 25 %. Det var muligt rent teknisk at måle AO hos alle tvillingerne og ROC analyser (areal 0,80) viste at AO – ratio var en god prædiktor for detektion af fødselsvægt-diskordans med en sensitivitet og specificitet på henholdsvis 61 og 84 %. Undersøgelsen viste at:

En ratio >0.93 er associeret med fødselsvægts diskordans på >25 % hos 7 %

En ratio ≤ 0.93 er associeret med fødselsvægts diskordans på >25 % hos 60 % (Klam et al., 2005) [Evidensgrad 2.](#)

EFW (diskordans)

I to studier er det vist, at fødselsvægt-diskordans kunne forudses ved ultrasonisk estimering af vægt allerede mellem uge 20 og 24 (Grobman and Parilla, 1999). I studierne var der en høj negativ prædiktiv værdi.

I et nyligt studie af 278 tvillinge graviditeter, som bla. undersøgte detektion af fødselsvægt diskordans ud fra EFW 3 dage før forløsning var sensitiviteten 52 %, specificiteten 88 % og den positive prædiktive værdi 81 % (Danon et al., 2008). Et andet prospektivt studie fandt en sensitivitet for fødselsvægt diskordans på 80 % (Geipel et al., 2002, Senoo et al., 2000) [Evidensgrad 2.](#)

Flow i arterie uterina

Normalt flow i a. uterina er associeret med en forholdsvis høj NPV for diskordant fødselsvægt (NPV 88 %) (Geipel et al., 2002) [Evidensgrad 2.](#)

EFW kombineret med flow i a. umbilicalis

I et studie fra 2000 undersøgte man prædiktorer for fødselsvægt-diskordans (>15 %). Man undersøgte den diagnostiske værdi af ultrasonisk vægttestimering (EFW) samt Dopplerflowundersøgelse i a. umbilicalis hos 40 tvillingepar. De fandt fødselsvægt-diskordans hos 33 %. Når de benyttede diskordans i $EFW >15$ % ($\Delta EFV >15$ %) som prædiktor var sensitivitet og NPV for fødselsvægt-diskordans på henholdsvis 62 og 81 %. Når de benyttede diskordans i mellem systolisk/diastolisk ratio i a. umbilicalis >15 % ($\Delta S/D >15$ %) fandt de en sensitivitet og NPV på henholdsvis 69 og 83 %. Ved en kombination af enten at tage $\Delta S/D >15$ % eller $\Delta EFV >15$ %, så blev sensitiviteten på 92 %, og NPV på 95 %, hvorfor de konkluderede at en kombination af flowmåling og UL-vægttestimering var den mest brugbare prædiktor for diskordant fødselsvægt (Chittacharoen et al., 2000). [Evidensgrad 2](#)

4.5.3. Usikkerhed på EFW (estimated fetal weight, UL-vægttestimat).

I singleton graviditeter angives den forventede procentuelle fejl på EFW i forhold til fødselsvægten til $\pm 5-10$ % (sv.t. ca 1 SD), på et foster omkring 3.500 g til terminen. Usikkerheden er større ved større eller mindre fostre samt jo længere tid der går fra ultralydsestimat til forløsning, samt ved nedsat fostervandsmængde (Chauhan et al., 2004). Et dansk studie har vist at "sidste UL estimerede fostervægt" var en bedre

prædiktor for fødselsvægten end en estimeret fødselsvægt baseret på ekstrapolation udfra 2 eller flere UL-estimerer (Larsen et al., 1995) [Evidensgrad 2](#)

I tvillingegraviditeten er usikkerheden større.

Et studie, der inkluderede 278 tvillinger og 834 singleton graviditeter sammenlignede EFW 3 dage før fødslen med fødselsvægten og fandt en absolut procentuel fejl på EFW på 8.9 % blandt tvillinger sammenlignet med 6.8 % blandt singletons. Specielt var vægtskønnet på tvilling B behæftet med større fejl. Mht. IUGR var der stort set ingen forskel mellem tvillinger og singletons, hvad angår sensitiviteten (49 % vs. 48 %) og specificiteten (96 % vs. 98 %), men når man så på den positive prædiktive værdi (PPV) var den lavere blandt tvillinger (88 % vs. 95 %). Dette skyldes specielt, den lave prædiktive værdi af vægtestimatet for tvilling B (86 %) (Danon et al., 2008) [Evidensgrad 2](#).

4.5.4. Føtal tilvækst hos tvillinger

Placentae hos tvillinger er ikke altid lige store. Når tvillinger deler moderkage, kan fordelingen af moderkagen mellem de to tvillinger være meget uens. Når tvillingerne har hver sin moderkage, kan den ene være meget stor og den anden meget lille. Marginalt insereret navlesnor ses hos over 40 % af MC tvillingerne, mens det kun ses hos under 25 % af DC tvillinger. Flere undersøgelser har vist, at fostre, hvor navlesnoeren er marginalt insereret, oftere er væksthæmmet end fostre med en centralt insereret navlesnor (Machin, 2001).

I et japansk prospektivt kohorte studie fandt man, at tilvæksten hos tvillinger følger singletons frem til 34 GA, og at tilvæksten blandt de store fostre i diskordante tvillingepar (>20 % fødselsvægt-diskordans) fastholder en tilvæksthastighed sammenlignelig med singleton-graviditeter og konkordante tvillingepar, i modsætning til de små fostre som gradvist udviser tiltagende tegn på IUGR (Senoo et al., 2000). Et skotsk retrospektivt tværsnits studie af 1000 kaukasiske tvillinge graviditeter fandt væksthastigheder svarende til singletons frem til uge 32 (Ong et al., 2002). [Evidensgrad 2](#)

I et belgisk registerstudie af 4.529 levendefødte tvillingepar sammenlignet med 76.460 levendefødte singletons fandt man ens fødselsvægt frem til 32 GA (Loos et al., 2005). Studiet inkluderer som nævnt ikke dødfødte, og det er muligt at data er anderledes for denne gruppe. [Evidensgrad 2](#).

4.5.5. Flowundersøgelser

Mange studier har vist at brugen af Dopplerflowundersøgelser på højrisikogravide bidrager betydeligt til at mindske den perinatale morbiditet og mortalitet og til at undgå unødige obstetriske interventioner.

Der foreligger kun få studier, der belyser effekten af at bruge Dopplerundersøgelser hos tvillinger. Flow klasse 3 med "absent or reversed end diastolic flow" (AREDF) er hos singleton vist at være forbundet med øget perinatal mortalitet www.dsog.dk/files/IUGR-guideline%20udkast%202007.pdf, mens sammenhængen mellem sådanne flowforandringer og graviditetsudkomme blandt tvillinger er meget dårligt belyst. De fleste udenlandske eksperter mener ikke, at man umiddelbart kan overføre den viden, man har fra singletons til tvillinger dels pga. en helt anderledes placentation dels pga. anastomoseproblematikken (se afsnittet om TTTS) (Kennelly and Sturgiss, 2007)

Tiden der går fra man konstaterer patologiske flowforandringer til forløsning eller intrauterin død indtræffer betegnes som **latenstiden**.

I et australsk multicenter studie fra 2003 randomiserede man 526 gravide med levende tvillinger i uge 24 til enten biometrikontrol alene eller biometri+ Dopplerkontrol. I denne undersøgelse fandt man ingen forskel mellem de to grupper, hvad angik udkomme, men studiet var begrænset af utilstrækkelig power og manglende stratificering efter choricitet (Giles et al., 2003).

Vanderheyden et al undersøgte i 2005 latenstiden hos 47 MC, hvoraf 26 havde TTTS, 17 DC og 44 singletons. Latenstiden hos MC uden TTTS var 54 dage, og hos MC med TTTS 34 dage, hos DC og singleton henholdsvis 30 og 11 dage. Forandringerne debuterede i uge 27-28 hos DC og hos singletons, mens det allerede blev set fra uge 20-21 hos de monochoriske. (Vanderheyden et al., 2005).

Kennelly et al har set på 22 MC uden TTTS og 17 DC tvillinger henvist i uge 26-27 med SGA og flowklasse 3 i a. umbilicalis. Der blev udført daglig Biofysisk profil (BPP) (bestående af AFI/DVP, tonus, aktivitet og vejrtrækninger hos fosteret) fra uge 24⁺⁰ eller hvis fostervægttestimatet var >500g. Hvis BPP score var <6 udførtes CTG. Forløsning blev iværksat når GA≥32 uger eller hvis BPP var ≤6 i to målinger udført med 6 til 12 timers interval. Der blev desuden lavet flowundersøgelser af a. cerebri media (ACM) og ductus venosus (DV). Patologiske fund i disse flowmålinger gav **ikke** i sig selv indikation for forløsning. Latenstiden var 21 dage hos MC og 14 dage hos DC tvillinger. Man fandt abnorm BPP hos 58 % af MC og 31 % af DC tvillinger. Konklusionen på undersøgelsen var at daglig BPP af tvillinger med flowklasse 3 kan forlænge graviditeten med gennemsnitlig 18 dage, med en perinatal mortalitet på 2.7 % (Kennelly and Sturgiss, 2007).

Man kan således konkludere at latenstiden for en abnorm Dopplerundersøgelse i a. umbilicalis i de foreliggende studier ser ud til at være væsentlig længere (30 dage) hos DC tvillinger og endnu længere (54 dage) hos MC tvillinger uden tegn på TTTS i forhold til singleton (7-10 dage), og at biofysisk profil synes at have en særlig rolle hos netop tvillinger med flowforandringer, da der jo er to fostre/børn at tage hensyn til [Evidensgrad 2](#).

Flow i arteria cerebri media (MCA)

MCA flowundersøgelser kan være mere teknisk vanskelige at udføre i tvillinge graviditeter sammenlignet med singletons.

Et studie af 33 MC og 50 DC tvillinger viste brainsparing i 67 % af alle SGA (<10 %) graviditeter mod 7 % i non-SGA tvillingegraviditeter. Brainsparing var associeret med

længere neonatal indlæggelsestid, og sås hyppigere hos MC end DC med samme grad af væksthæmning, og specielt sås det ofte hos MC, der ikke viste tegn på TTTS (Gaziano et al., 1998) [Evidensgrad 3](#).

Normalområdet for PSV i MCA i ukomplicerede tvillingegraviditeter er sammenlignelig med normalområdet for singletons, og er ikke relateret til fødselsvægt diskordans. (Dashe et al., 2007) [Evidensgrad 2](#).

Flow i arterie uterina

Kun få studier belyser brugen af a. uterina målinger hos tvillingegravide.

Geipel undersøgte a. uterina hos 256 DC gravide mellem uge 18 og 24 og fandt en sensitivitet på 18 % for præeklamsi, 10 % for SGA, hvis man anvendte 95 percentilen for singletons. Ved at definere 95 percentilen for tvillinger blev sensitiviteten højere (henholdsvis 36 % for præeklamsi og 27 % for SGA og 30 % for vægtdiskordans). Den negative prædiktive værdi for præeklamsi var 92-93 % og for SGA 84-85 %, hvilket er lavere end hvad der er fundet i singletongraviditeter, og 88 % for diskordanse. NPV var næsten ikke påvirket af, om man brugte den sædvanlige 95 percentil eller den specielle tvillingepercentil. Falsk positiv raterne var omkring 12 % ved brug af tvillingepercentilerne (Geipel et al., 2002).

I et andet studie fra 2002 af 324 DC og 26 MC tvillinger fra Nicolaides gruppe fandt man ligeledes lavere PI værdier i a. uterina sammenlignet med singletons, men der var ingen forskel på, om der var tale om MC eller DC graviditeter (Yu et al., 2002).

En normal Dopplerundersøgelse af a. uterina i uge 23 giver en vis sikkerhed for, at den gravide ikke udvikler præeklamsi og tvillinger ikke bliver diskordante i fødselsvægten (høj negativ prædiktiv værdi), mens metodens evne til at detektere præeklamsi, SGA og vægtdiskordans hos tvillingegravide er begrænset. [Evidensgrad 2](#).

Flow i vena umbilicalis og ductus venosus

Hvad angår DC tvillinger og MC uden tegn på TTTS så har man kun i Kenelly studiet registreret flowforholdene i venesystemet, men patologiske fund gav ikke anledning til forløsning, hvis den biofysiske profil var normal. Det er således ikke muligt at konkludere noget på denne baggrund.

4.5.6. Yderligere undersøgelser

Biofysisk profil

Biofysisk profil (BPP) inkluderer ultralydundersøgelser med foster-bevægelser-tonus og vejrtrækninger, fostervandsmængde og evt også fosterhjerteraktionshastighed. Som ovenfor anført har et studie vist at BBP med fordel kan anvendes ved patologiske flowforandringer hos præterme tvillinger (Kennelly and Sturgiss, 2007) Derudover foreligger et studie fra 1986, som foreslår brug af BPP som followup af non-reaktiv CTG i præterme tvillingegraviditeter (Lodeiro et al., 1986) [Evidensgrad 2-3](#).

<http://www.dsog.dk/files/IUGR-guideline%20udkast%202007.pdf>

CTG

Brugbarheden af CTG i tvillingegraviditeter anses for at være sammenlignelig med singletons, selvom dette ikke systematisk synes at være undersøgt. Der er imidlertid større tekniske udfordringer forbundet med CTG-registrering og tolkning ved tvillinger (Babbitt, 1996) [Evidensgrad 4](#).

Fostervandsmængde

Flere studier har vist, at der også hos tvillinger er en sammenhæng mellem fostervandsmængden og øget morbiditet og mortalitet. Måling af fostervandsmængden er behæftet med endnu større usikkerhed end hos singletons. Dette gælder AFI såvel som dybeste sø (DVP) og to-diameter-lomme (Magann et al., 2007).

Gerson et al lavede i 1997 et studie af 216 tvillinger, hvor de målte DVP over og under diafragma hos fosteret i hver af de to amnionhuler og kaldte det et "tvillinge AFI". De fandt at fostervandsmængden var stigende frem til uge 27, hvorefter den faldt hen mod uge 37 (Gerson et al., 1997). Disse resultater kunne ikke genfindes i Maganns studie af 299 DC og MC tvillinger uden tegn på TTTS og strukturelle anomalier, hvor der blev målt DVP i hver amnionhule. Undersøgelsen viste at DVP var konstant fra uge 17-37, hvor 5 og 95 % percentilen lå på henholdsvis <2.2 cm og >7.5 cm (Magann et al., 2007).

I et tidligere studie målte man AFI i hver amnionhule af 62 tvillinger og amnionvolumet blev indirekte estimeret efter injektion af farve og efterfølgende amniocentese. Sensitiviteten for at måle mængden af fostervand var kun 13 %, og konklusionen var, at AFI var en dårlig prediktor for såvel oligo- som polyhydramnios hos tvillinger (Magann et al., 2007). I et Cochrane review fandt man hos hos singletongravidite at DVP er den metode, der giver den laveste falsk positiv rate i forhold til at estimere oligohydramnios (Nabhan and Abdelmoula, 2008).

AFI er teknisk vanskeligere hos tvillingegravide, hvorfor det anbefales, at man måler DVP hos tvillinger, hvor normalområdet synes at ligge mellem 2.2 og 7.5 cm [Evidensgrad 2](#).

4.5.7. Prognose for barnet ved væksthæmning (SGA/IUGR/vægt diskordans)

Så godt som alle studier af prognose og sequelae for barnet, på nær måske ét enkelt (De Jong et al., 2000), evaluerer associationen mellem fødselsvægten (eller fødselsvægt diskordans) og udkomme for barnet – ikke mellem UL-mål og udkomme.

Prognose for barnet - Kortsigtet

Ingen tvillinge studier belyser den prognostiske betydning for børnene af SGA baseret på UL-mål. Men ét studie af 215 singletons har vist at SGA-UL (10 %) var associeret med SGA-fødselsvægt, øget risiko for akut sectio pga. asfyxi samt øget neonatal indlæggelse (De Jong et al., 2000). Studiet indikerer derfor, at der er god korrelation

mellem SGA-UL og SGA-fødselsvægt, og at SGA-UL har prognostisk betydning for børnene. Set i lyset af at den positive prædiktive værdi for IUGR/SGA er lavere for tvillinger sammenlignet med singleton graviditeter kan dette ikke med sikkerhed ekstrapoleres til at gælde også i tvillinger graviditeter (Danon et al., 2008) [Evidensgrad 2.](#)

Til gengæld belyser en lang række studier associationen mellem diskordant fødselsvægt og udkomme for barnet på kort sigt hos såvel MC som DC tvillinger, og en del tyder på at diskordant fødselsvægt har større betydning end konkordant lav fødselsvægt eller lav tilvækst, således et Canadisk registerstudie af 100.000 tvillingefødsler viste at diskordans mht. fødselsvægt var en vigtig prædikator for føtal og neonatal mortalitet, specielt blandt børn med lav fødselsvægt, samt børn > 37 uger [Evidensgrad 2.](#)

Diskordant fødselsvægt (>20 %) har i en lang række studier også vist sig associeret med neonatal morbiditet, som NEC, respirationsproblemer, intracerebrale blødninger og persisterende ductus arteriosus (Vergani et al., 2004) [Evidensgrad 2.](#)

I et postnalt studie af 341 tvillinger (85 MC og 94 DC) født mellem uge 24 og 34 har man set på incidensen af "white matter lesions" (WMLs) bedømt ved ultralydundersøgelse i forhold til choriciteten, fødselsvægtdiskordans, intrauterin død af den ene tvilling og TTTS. MC tvillingerne havde en 7 gange højere incidens af WML i forhold til DC tvillinger ligesom incidensen af WML var signifikant højere hos såvel DC og MC tvillinger med fødselsvægtdiskordans i forhold til de tvillinger, der havde konkordant fødselsvægt (Adegbite et al., 2005) [Evidensgrad 2.](#)

Prognose for barnet - Langsigtet

Blandt singletons har flere studier vist en association mellem lav fødselsvægt og senere risiko for type 2 diabetes, overvægt, det metaboliske syndrom og død af kardiovaskulær sygdom (Barker et al., 1993). Et nyere studie tyder på, at der ligeledes er en association mellem SGA (fødselsvægt < 10 percentilen) og disse parametre, men ikke mht. IUGR (UL bestemt faldende væksthastighed i 3. trimester) (Vielwerth et al., 2008). Et andet studie har dog fundet association mellem lav vækst hastighed og forhøjet blodtryk i 6 års alderen (Gurrin et al., 2001).

Tvillingestudier har fundet højest risiko for kardiovaskulær sygdom hos den tvilling, der havde lavest fødselsvægt blandt tvillingepar der var diskordante mht. fødselsvægt (Vaag and Poulsen, 2007).

I en stor dansk populationsbaseret kohorte var forekomsten af neurologiske sequelae ikke signifikant forøget blandt tvillinger sammenlignet med singletons, men i dette studie så man ikke specifikt på betydningen af vægtdiskordans som i det tidligere omtalte follow-up studie (Pinborg et al., 2004).

4.5.8. Konklusion vedr. væksthæmning

Der synes at være belæg for at screene DC tvillinger i uge 23 og uge 28 for estimeret vægt-diskordans med speciel vægt på forskel i abdominalomfanget. (MC tvillingers tilvækst/vækstdiskordans vurderes løbende ifm. TTTS kontrollerne).

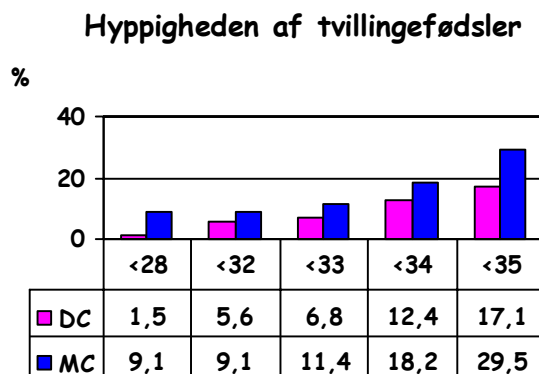
Ved diskordans på > 20 % eller hvis én eller begge tvillinger vægtestimeres til under 2SD af den forventede vægt for singletons suppleres med CTG samt flowundersøgelser. Værdien af cerebri media flow hos tvillinger er usikkert og da det ikke sjældent er svært at måle, så anbefales det primært at måle flow i a. umbilicalis. Ved patologisk umbilicalflow suppleres med flow i venesystemet og evt med cerebri media-flow. Ved tidlige gestationsalder og flowforandringer hos den ene tvilling kan biofysisk profil med fordel anvendes. Den øgede latenstid bør have in mente ved fastsættelse af forløsningstidspunkt

[Evidensgrad 2.](#)

4.6. Præterm fødsel

Mange studier har vist at det neonatale udkomme for tvillinger kontra singleton ikke adskiller sig, hvis der matches for gestationsalderen (Jacquemyn et al., 2003, Ballabh et al., 2003). Hovedårsagen til den høje perinatale morbiditet og mortalitet blandt tvillinger i forhold til singletons tilskrives at tvillinger har en betydelig øget risiko for præterm fødsel. Hyppigheden er 3-4 gange højere for MC tvillinger end for DC tvillinger (se Figur 6).

4.6.1. Spontan præterm fødsel



Figur 6 viser præterm raterne for hhv. mono- og dichoriske tvillingefødsler fra et nyere dansk-svensk tvillingestudie(Sperling et al., 2005).

4.6.2. Cervixskanning hos tvillingegravide og risiko for præterm fødsel

Flere studier har vist, at der er en sammenhæng mellem cervixlængden og risikoen for at føde prætermt blandt singleton graviditeter, og det samme har vist sig at være tilfældet blandt tvillingegravide (To et al., 2001) (Sperling et al., 2005) (Skentou et al., 2001).

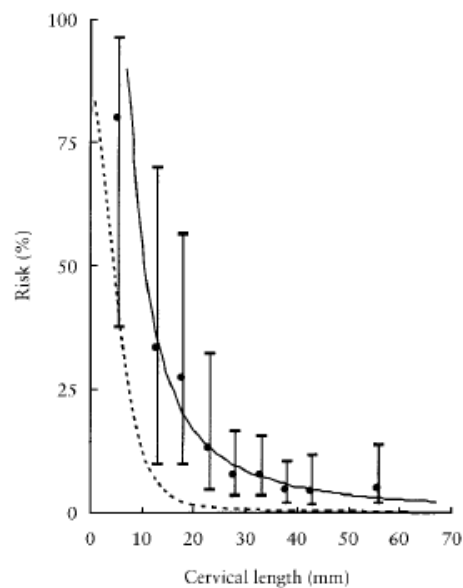


Figure 2 Rate of spontaneous delivery before 33 weeks and 95% confidence intervals according to cervical length at 23 weeks of gestation in twin pregnancies from this study (solid line) and in singleton pregnancies (broken line)⁷.

Figur 7 viser, at kurven for tvillingegravide er forskudt opad i forhold til singleton gravide. Kilde: (Skentou et al., 2001)

Mange studier har vist at TVUL af cervix er en velegnet metode til at visualisere en afkortet cervix og en evt prominierende hindeblære.

TVUL af cervix i uge 23 kan anvendes til at opsure de tvillinger med særlig høj risiko for præterm fødsel. Sensitiviteten er størst i forhold til ekstrem for tidlig fødsel (før uge 26) og den falsk negative risiko er under 5 % såvel for fødsel før uge 28 som før uge 32 ved et funktionelt cervixmål på over 25 mm. Der henvises til nedenstående tabel 1 over forskellige undersøgelser, der har belyst dette emne (Sperling et al., 2005).

I 2006 viste To et al, at oplysninger om tidligere præterm fødsel ikke øger prædiktionen af præterm fødsel. Den eneste uafhængige prædikator for spontan præterm fødsel i dette studie var cervix længde (To et al., 2006).

Reference	Antal gravide	GA ved undersøgelse	Cut-off	GA for end-point	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
Goldenberg et al, 1996	147	22-24 uger	≤25 mm	<35 uger	30	88	54	73
Imseis et al, 1997	85	24-26 uger	>35 mm	>35 uger	94	50		97
Souka et al, 1999	170	23 uger	≤25 mm	<35 uger	35	-	-	-
Yang et al, 2000	65	18-26 uger	≤25 mm	<35 uger	27	96	67	81
Guzman et al, 2000	131	21-24 uger	≤20 mm	<34 uger	36	86	35	87
Skentou et al, 2001	464	22-24 uger	≤25 mm	<33 uger	35	92	-	94
Sperling et al, 2005	383	23 uger	≤25 mm	<32 uger	30	93	23	96
Klein et al, 2008	262	20-25 uger	≤25 mm	<34 uger	-	-	-	-

Tabel 1. Opsummerede resultaterne fra de publicerede studier over cervixlængde og prædiktion af spontan præterm fødsel

Udkomme ved cervixscreening

Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for, at cervixskanning bedrer udkomme for de gravide og deres børn. Kun eet studie har (retrospektivt) sammenlignet tvillingegravide kvinder, der har fået målt cervix rutinemæssigt med tvillingegravide, der ikke har fået målt cervix i graviditeten. Dette studie er kun publiceret som et abstract. Studiet fandt, at indlæggelsestiden var signifikant øget i gruppen, der havde fået målt cervix, men i øvrigt fandt man ikke forskel imellem de to grupper, og neonatalt udkomme var ens i begge grupper (Gyamfi et al., 2007).

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 Celeston og evt overflytte til en 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 uge 32-33 [Evidensgrad 2.](#)

4.6.3. Behandlingsmuligheder hos tvillingegravide med kort cervix

Sengeleje

Et studie fra 1989 har randomiseret kvinder med modne cervikale forhold til indlæggelse og sengeleje versus konventionel ambulat kontrol. I dette studie forlængede indlæggelse ikke graviditeten og bedrede ej heller neonatalt udkomme (Crowther et al., 1989).

Cerclage

Flere studier tyder på, at der kan være effekt af anlæggelse af cerclage hos singleton gravide med kort cervix. Forholdene omkring tvillinger er vanskeligere. Mindst 5 ikke randomiserede studier og 2 randomiserede studier har undersøgt effekten af urgent cervical cerclage hos kvinder med kort cervix. Kun i det ene studie kunne man påvise et fald i hyppigheden af SPTD.

I en metaanalyse har tværtimod fundet en relativ risiko på 2,15 (95 % CI 1,15-4,01) for fødsel før uge 35 blandt tvillingegravide, der har fået anlagt cerclage grundet kort cervix sammenlignet med dem, der ikke har fået anlagt cerclage trods en kort cervix (Berghella et al., 2005).

Progesteron

Der foreligger lovende resultater for effekten af progesteron i forebyggelsen af præterm fødsel blandt singleton gravide med kort cervix (Fonseca et al., 2007, DeFranco et al., 2007).

Der er hidtil kun publiceret to studier, der har undersøgt effekten af progesteronbehandling hos tvillingegravide, og begge disse studier har vist negative resultater. De to studier er foretaget i uselekerede populationer af tvillingegravide, og der foreligger endnu ikke resultater om effekten af progesteron ved kort cervix hos tvillingegravide (Hartikainen-Sorri et al., 1980) (Rouse et al., 2007).

der henvises i øvrigt til Sandbjergguideline om progesteron og præterm fødsel 2010.

Overflyttelse til sygehus med neonatal afdeling

Retrospektive opgørelser viser bedret udkomme for præterm fødte børn, hvis fødslen foregår på sygehus med neonatal intensiv afdeling. Man kunne forestille sig effekt af at overflytte tvillingegravide med kort cervix fra sygehuse uden til sygehuse med neonatal intensiv afdeling for ekstremt for tidlig fødte børn. Der foreligger dog ingen evidens for, at dette har effekt på neonatalt udkomme (Chien et al., 2001, Shah et al., 2005)

[Evidensgrad 4.](#)

4.6.4. Cervixskanning hos tvillingegravide med truende præterm fødsel

Et enkelt studie har undersøgt den PPV af vaginal cervixskanning hos 87 tvillingegravide med regelmæssige og smertefulde kontraktioner i uge 24-36. Gruppen fandt, at ingen af de tvillingegravide, der havde en cervix der var længere end 25mm fødte indenfor 1 uge, mens 80 % med en cervixlængde på 1-5 mm, 46 % med en cervixlængde 6-10 mm, 29 % ved 11-15 mm, 21 % ved 16-20 mm, 7 % ved 21-25 mm fødte indenfor 7 dage.

Faktorer som choriositet, tidligere præterm fødsel, kontraktionsfrekvens og vaginalblødning bidrog ikke signifikant til prædiktionen af hvem, der ville føde indenfor 7 dage (Fuchs et al., 2004).

Der synes at være belæg for at hvis cervix er over 25 mm hos en tvillingegravid med småkontraktioner, så er risikoen for fødsel indenfor en uge ikke ret stor.

[Evidensgrad 2a](#)

Der henvises i øvrigt. til Sandbjerg guideline [Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi PARTUS PRÆMATURUS IMMINENS 2010](#)

5. TVILLINGE TRANSFUSIONSSYNDROM (Twin to Twin Transfusion Syndrom: TTTS).

TTTS er en meget alvorlig komplikation der **kun** se hos MC tvillinger. Tilstanden er associeret med øget abortrisiko, øget risiko for præterm fødsel og asymmetrisk væksthæmning samt høj perinatal mortalitet. For de børn, der overlever, er risikoen for såvel kardielle, neurologiske og udviklingsdefekter forøget.

Man skelner mellem det antenatale kroniske transfusionssyndrom og det perinatale akutte transfusionssyndrom.

5.1. Definition:

En alvorlig og progressiv tilstand i det føtoplacentære kredsløb hos monochoriske tvillinger, der antages at skyldes en ubalance i de kar-anastomoser, der findes i den fælles placenta. Ofte har den ene af tvillingerne en væsentlig større andel af den fælles placenta, ligesom den ene af navlesnorene også ofte er velamentært insereret (Fries et al., 1993).

Patofysiologien kan dog være mere kompleks og involvere renin angiotensin systemet.

Donor bliver hypovolæmisk og anæmisk, når den ene tvilling pumper sit blod over i den anden tvilling, medens recipienten bliver hypervolæmisk og polycytæmisk.

Donortvillingen bliver derfor bleg med ringe nyregennemblødning der aktiverer renin-angiotensinsystemet og deraf følgende nedsat urinproduktion. Fosterblæren fremstår lille, da fostervandsproduktion reduceres - ultimativt til anhydramnion. Tilstanden betegnes "stuck twin", når amnionhinden ligger klos på fosteret, som ofte ligger helt immobil i et hjørne af uterus. Recipienten bliver rød og ødematøs med stor blære og polyhydramnios. Det store blodvolumen belaster hjertet med ventrikel dilatation - oftest højresidig, men kan være bilateral, øget kardio/thorakal ratio, tricuspidalregurgitation, inkompensation og pulmonal stenose til følge.

Doppler-forandringer kan ses i såvel arterie- som venesystemet, men det hyppigste er patologiske flowforandringer i a. umbilicalis hos donortvillingen. I de sene stadier af TTTS tilstøder forandringer i venesystemet hos recipienten i form af reverse flow i ductus venosus og pulsativt flow i v umbilicalis. Recipienten udvikler hydrothorax, hydropericardium og evt. universel hydroks.

Det er ikke international enighed om, hvordan TTTS defineres. Quinteros klassifikation fra 1999 er trods svagheder det mest anvendte klassifikationssystem (Quintero et al., 1999):

Stadium 1:

Tvillingerguideline, Sandbjerg, endelig version

Forskel i fostervandsmængden i de to fosterhuler.

Donor: DVP < 2 cm.

Recipient: DVP > 8 cm. (>10 mm efter uge 20)

Stadium 2:

Forskel i blærestørrelsen hos de to fostre.

Donor: Lille blære.

Recipient: Stor blære.

Stadium 3:

Påvirkede føtale flow.

Donor: Abnorme flow i arteriesystemet.

Recipient: Abnorme flow i venesystemet.

Stadium 4:

Hydrops hos recipient (eventuelt også hos donor)

Stadium 5:

Fosterdød hos en eller begge tvillinger.

Et af kritikpunkterne ved Quinteros system er, at det har vist sig ikke at være rigtig godt til hverken at forudsige udkomme eller til at vurdere, hvorvidt syndromet er ved at progrediere eller regrediere.

I de senere år er andre klassifikationssystemer blevet introduceret, hvor Quinteros ultralydparametre er blevet suppleret med fosterherteparametre, idet det er blevet mere og mere evident at tvillinger med TTTS - specielt recipienten udvikler såvel funktionelle som strukturelle kardielle forandringer. Disse forandringer er medvirkende til den høje mortalitet og morbiditet hos recipienttvillingen, men også sekundært hos donortvillingen, hvis recipienten dør prænatalt. Zosmer beskrev allerede i 1994 at recipienttvillinger havde en øget risiko for trikuspidalinsufficiens, ventrikelhypertrofi, øget hjerte/ thorax ratio og pulmonalstenose (Zosmer et al., 1994).

I et nyligt studie af 62 MC tvillinger med ultrasoniske TTTS tegn svarende til Quintero stadium 1 fandt man at 55 % af tvillingerne havde ultrasoniske tegn på kardiomyopati (Shah et al., 2008).

Cardio Vascular Profile Score (CVPS) er et af disse nyere klassifikationssystemer (Hofstaetter et al., 2006). Dette system er et pointsystem, der indbefatter hydrops, Dopplerfund i såvel vene som arteriesystemet og kardielle faktorer. I et opfølgningstudie af mortaliteten ved TTTS, fandt man, at hvis der var normalt CVPS score, så var overlevelsesraten hos recipienten 75 %. Med en score på 1 eller 2 faldt overlevelsen til henholdsvis 55 % og 35 % (Shah et al., 2008).

Også andre klassifikationssystemer er beskrevet. Disse baserer sig ligeledes på adskillige fosterekkokardiografiske parametre samt flowforandringer hos såvel recipienten som donortvillingen (Rychik et al., 2007, Harkness and Crombleholme, 2005).

Der synes således at være holdepunkter for at man ved at supplere TTTS undersøgelsen med en fosterhjerteskaning vil kunne forudsige prognosen for TTTS bedre end ud fra Quinteros klassifikation og muligvis også forbedre timingen for evt. intervention [Evidensgrad 2.](#)

5.2. Hyppighed:

Hyppigheden af syndromet angives forskelligt i forskellige publikationer. Man må formode at udiagnosticeret TTTS er årsag til nogle tilfælde af tidlig fosterdød. De fleste finder mellem 9 og 15 % (Lewi et al., 2008). En enkelt prospektiv undersøgelse viser at op til 25 % af alle monochoriske tvillinger udvikler TTTS, men heri var også medregnet, de der aborterede spontant, hvor der ultrasonisk var tegn på TTTS på aborttidspunktet (Sperling et al., 2007).

Akut intrapartum transfusionssyndrom er velkendt, men hyppigheden er ukendt.

5.3. Spontan forløb:

Kan optræde allerede fra 11 - 13 graviditets uge og udvikler sig ofte før uge 22 - 24. I en undersøgelse af 68 tvillinger med ubehandlet TTTS var overlevelsen kun 30 % og 25 % af de overlevende havde neurologiske sequela. (Berghella and Kaufmann, 2001)

5.4. Behandling:

Amnionreduktion, septostomi, selektiv foster reduktion (clamping) og koagulation af placenta anastomoserne er velkendte behandlingsformer.

Siden 1990 har amnioskopisk vejledt laserkoagulation af placentaanastomoserne været anvendt i stigende grad mellem uge 16 og 26.

Metoden har i et stort internationalt multicenterstudie publiceret i 2004 vist sig at være amnionreduktionen overlegen. Resultaterne er dog ikke bedre end, at kun 76 % af de laserbehandlede havde ét levende barn 28 dage efter fødslen og kun 52 % af alle de fødte børn havde ingen tegn på neurologiske sequelae (Senat et al., 2004).

I en metaanalyse fra 2009 indgik 15 studier. Her fandt man at 60 % og 70 % af henholdsvis donor og recipienttvillingerne overlevede. Neurologisk morbiditet lå på 9-10 % (Rossi and D'Addario, 2009).

I et studie fra den tyske gruppe så det ud til at resultaterne blev bedre jo lavere Quinterostadium, der var tale om (Huber et al., 2006).

I to pædiatriske opfølgingsstudier af tvillinger, der er laserbehandlet pga. TTTS, fulgte man børnene til henholdsvis 2 og 3 års alderen. Kun henholdsvis 13 og 17 % var uden neurologiske sequelae (Lopriore et al., 2007, Graef et al., 2006). Der er ikke foretaget sammenlignende undersøgelser med DC tvillinger født på det samme tidspunkt.

Selektiv reduktion er en metode, der anvendes når laserkoagulation af placenta anastomoserne ikke er teknisk mulig eller i særlige tilfælde, hvor der er alvorlige kardielle forandringer hos recipienten eller meget svær væksthæmning hos donortvillingen.

Erfaringerne med selektiv reduktion af tvillinger med TTTS er begrænsede. Der er rapporteret overlevelse på 70 til 92 % (Robyr et al., 2005) (Taylor et al., 2004).

Monochoriske tvillingegraviditer må pga. forholdsvis stor risiko for TTTS betragtes som højrisikograviditeter, der kræver hyppige og grundige kontroller og specielle overvejelser i forhold til vurdering af prognosen for graviditeten., behandlingsmuligheder og evt. afbrydelse af graviditeten [Evidensgrad 2](#).

6. FØDSLEN

Intrapartum mortalitet er øget hos tvillinger i forhold til singletons:

Intra partum mortalitet	Tvillinger	Singletons	RR
> 2500g	1,22/1000	0,34/1000	3,54

I flere studier har man desuden kunnet påvise større neonatal morbiditet hos tvillinger i form af kramper, respirationsproblemer og lav Apgar score (Cheung et al., 2000), Lie (Lie, 2000) (Ghai and Vidyasagar, 1988), Fabre (Fabre et al., 1988).

TV-B er mest udsat. Smith *et al* fandt ved retrospektiv gennemgang af 2436 tvillingefødsler til terminen, at tvilling B er i større risiko for perinatal mortalitet p.gr.a. fødselskomplikationer (Smith et al., 2002), mens man i et nyere studie finder at tvilling B's øgede risiko snarere skyldes øget risiko for intrauterin fosterdød end fødselsrelaterede komplikationer (Sheay et al., 2004).

Ved tvillingefødsler er der desuden øget risiko for abnormt vemønster pga. den store udspiling af uterus og således større behov for vestimulation. Ofte ses polyhydramnios og tvillingefødsler er forbundet med øget risiko for navlesnorsfremfald, abruptio placentae, placenta prævia og abnorme fosterpræsentationer. Herforuden er moderen i større risiko for efterfølgende at udvikle postpartum depression.

Ved planlægning af forløsningsmåde for tvillingegravide tages, ud over sædvanlige obstetriske forhold, følgende i betragtning:

Gestationsalder
Choriositet
Fosterpræsentation
Vægtdiskordans (forskel)

Placentas placering
Paritet / Obstetrisk anamnese
Komplicerende lidelser
Maters ønske

Ved vaginal forløsning bør følgende sikres:

Monitorering af begge fostre

Nødvendigt personale tilstede (fødselslæge, jordemoder, anæstesiolog, pædiater)

God blødningsprofylakse efter fødslen (gælder også efter sectio)

Ikke mange procedurer omkring forløsning af tvillinger er styrkebaserede og Jon Barrett fra University of Toronto opfordrer derfor fødecentre over hele verden til at deltage i et multicenter studie omkring forløsning af tvillinger (Barrett, 2003). Nedenfor gennemgås nogle af de ovenstående punkter. Der er for størstedelens vedkommende tale om [Evidensgrad 2-3](#)

6.1. Optimalt forløsnings tidspunkt:

Hvornår er en tvillinge graviditet *graviditas prolongata*? Det optimale tidspunkt for forløsning af tvillinger er kontroversielt. Kan den perinatale morbiditet og mortalitet reduceres ved planlagt forløsning ved 37-38 uger?

For singletons har man kunnet påvise en stigning i risikoen for intrauterin fosterdød fra 40 uger. Denne grænse synes at ligge tidligere for tvillinge graviditeter. Efter retrospektivt at have gennemgået udfaldet af tvillinge-graviditeter over en tiårig periode i Australien har man konkluderet at denne grænse ligger ved 36 uger for tvillinger (Cincotta *et al.*, 2001).

I et lignende japansk studie ($n = 89.000$) fandt man, at risikoen for intrauterin fosterdød og neonatal død steg efter 38 uger (Minakami and Sato, 1996). Til sammenligning med singleton-graviditeter fandt man den laveste risiko for perinatal død hos tvillinger ved 38 uger og denne risiko korresponderede med risikoen for singletons ved 43 uger. Nogenlunde tilsvarende fandt man i USA den laveste perinatale mortalitet efter forløsning ved 37 uger (Hartley *et al.*, 2001). I et andet amerikansk retrospektivt studie fandt man at tvillinger forløst mellem 36 og 37 uger havde en 13-fold øget risiko for at blive indlagt på neonatal afdeling sammenlignet med tvillinger født efter 38 uger (Udom-Rice *et al.*, 2000).

Med henblik på at identificere det optimale forløsnings tidspunkt for tvillinger sammenlignede Chasen *et al.* retrospektivt udkomme for tvillinger forløst ved elektivt sectio (før fødsel), uge 36 – 38 med udkomme for tvillinger forløst ved 38 – 40 uger. De fandt en højere forekomst af neonatale respirationsproblemer hos tvillinger født mellem 36 og 38 uger og foreslår at man venter med forløsning til spontant indsættende fødsel eller stiler mod igangsættelse ved tidligst 38 fulde uger (Chasen *et al.*, 1999).

I et retrospektivt studie fra Nigeria sammenlignede man udkommet for tvillinger forløst efter spontant indsættende fødsel (afventende holdning) ($n = 496$) med singletons over en tiårig periode. Man fandt ingen forskel i perinatalt udkomme (intrauterin fosterdød og Apgar < 4) op til 42 uger. Man fandt imidlertid en stigende sectiofrekvens med stigende gestationsalder i gemelli-gruppen. I alt nåede 3.6 % af tvillingegraviditeterne til 40 uger og 1.2 % til 42 uger i modsætning til hhv. 17.3 % og 4.4 % i singleton gruppen (Onah, 2003).

I en systematisk litteraturgennemgang har man sammenlignet udkommet efter planlagt forløsning af tvillinger til terminen med udkommet efter spontant indsættende fødsel. Kun ganske små trials har beskæftiget sig hermed og opsummerende konkluderes det at disse var for små til at detektere nogen forskel (Dodd and Crowther, 2003). I

konklusionen hedder det, at der ikke er tilstrækkelige data til at anbefale elektiv forløsning ved 37 uger ved ukomplicerede tvillinge-graviditeter.

I den eneste RCT som indgik, allokerede man tvillinge-gravide til enten igangsættelse ved 37 uger eller til at afvente spontant indsættende fødsel ($n = 36$) med daglig CTG-monitorering og ultralyd 2 gange ugentligt. 17 kvinder blev allokeret til igangsættelse og 19 til at afvente spontant indsættende fødsel. Man fandt ingen forskel i total risiko for sectio (RR 0,56; 95 % CI 0.16-1.9), risiko for sectio på grund af føtalt distress (RR 0,37; 95 % CI 0.02-8.53), eller perinatal mortalitet (RR ikke målelig) (Suzuki et al., 2000). Af sekundære effektmål fandt man heller ikke signifikant forskel i hyppigheden af transfusionskrævende blødning (RR 0,37, 95 % CI 0.02-8.53), mekonium afgang (RR 0,10; 95 % CI 0.01-1.77), Apgar score < 7 efter 1 minut (RR ikke målelig), eller lav fødselsvægt < 2500g (RR 0,95; 95 % CI 0.49-1.82). Der syntes dog at være større risiko for PROM og infektion i den afventende gruppe, hvor størstedelen af de der endte med sectio fik foretaget sectio på grund af infektion.

I et større, nyere hollandsk kohorte studie ($n = 1407$) fandt man øget risiko for sen intrauterin og neonatal død hos MC tvillinger sammenlignet med DC tvillinger selv i tilfælde uden ultrasonisk verificerbare risikofaktorer (tegn til TTTS, placenta insufficiens og vægtdiskordans) (Hack et al, 2008). I samme studie fandt man øget incidens af NEC og en trend i retning af øget neuromorbiditet hos MC-tvillingerne sammenlignet med DC-tvillingerne.

Baseret på ovenstående gennemgang foreslås elektiv forløsning ved fulde 38 uger [Evidensgrad 2](#)

Senere forløsning er muligvis forbundet med øget risiko for sectio, intrauterin fosterdød og neonatal død. Tidligere forløsning er muligvis forbundet med øget risiko for neonatale respiratoriske problemer [Evidensgrad 2-3](#)

Dog gælder der særligt for MC tvillinger, at der er øget risiko for sen (> 32 uger) perinatal mortalitet, hvorfor elektiv forløsning omkring 36-37 fulde uger kan overvejes [Evidensgrad 2](#)

6.2. Fødselsmåde

I et retrospektivt kohorte studie (Skotland 1992-97) af fødselsrelaterede foster-dødsfald til terminen fandt man 9 TV-B- mod 0 TV-A-dødsfald til terminen. Sammenlignet med præterme fødsler (< 36 uger) var der signifikant større relativ dødelighed for TV-B i forhold til TV-A til terminen (>36 uger). I alt døde 23 TV-A og 23 TV-B preterm ($n = 1438$) versus 0 TV-A og 9 TV-B til terminen ($n = 2436$). Syv ud af ni døde TV-B børn (født til terminen), døde som følge af intrapartum asfyksi. Selvom der ikke blandt tvillinger forløst ved elektivt sectio ($n = 454$) til terminen var døde børn kunne en beskyttende effekt af planlagt kejsersnit dog ikke dokumenteres p.g.a. studiets relativt lave inklusionstal (Smith et al., 2002). I samme studie fandt man, at diskordant fostervægt (> 500 gr) var forbundet med øget dødelighed, men noget sikkert mønster i forhold til TV-B > TV-A blev ikke fundet.

I et nyere befolkningsstudie ($n=61,845$) fra USA fandt man at TV-B i non-VTX udgjorde den største enkeltstående risiko faktor for sectio på TV-B efter vaginal fødsel af TV-A. Risikoen for sectio på TV-B var 9,5 % (Wen et al., 2004) Flere har fundet hyppigere forekomst af asfyksi-relaterede neonatale dødsfald hvis TV-B blev forløst ved akut sectio efter vaginal forløsning af TV-A (Wen et al., 2004), (Kontopoulos et al., 2004). Studier, hvori man har sammenlignet planlagt sectio med planlagt vaginal fødsel af tvillinger (≥ 32 uger og skønnet fostervægt $> 1500g$) er blevet gennemgået i en metaanalyse. Man fandt at elektivt sectio reducerer risikoen for lav Apgar-5-score; specielt hvis TV-A er UK. Herudover fandtes der ikke (i alt 4 studier inkluderet, $n = 1932$) holdepunkt for rutinemæssigt at anbefale elektivt sectio ved tvillingeforløsninger, idet man ikke fandt forskel i hverken perinatal eller maternal morbiditet og mortalitet (Hogle et al., 2003). Ikke meget taler dog for at risikoen ved at være TV-A og UK er mindre end risikoen ved at være singleton i UK. Man må påregne en ikke nærmere defineret øget risiko ved vaginal fødsel af TV-A i UK i forhold til vaginal fødsel af singleton i UK, idet der bl.a. vil være en risiko, om end minimal, for aflåsning af tvillinger.

På baggrund af ovenstående foreslås ved ukompliceret graviditet elektiv vaginal forløsning med igangsættelse ved fulde 38 uger medmindre TV-A er i UK. I så fald elektivt sectio [Evidensgrad 2](#)

6.3. Særlige forhold:

6.3.1. Monoamniotiske tvillinger(MA):

Man har tidligere antaget at risikoen for intrauterin fosterdød ved MA tvillingegraviditeter for at være så stor at det retfærdiggjorde elektiv forløsning i uge 32. Nyere arbejder rejser tvivl om rigtigheden af dette.

I et nyt prospektivt observationelt studie fra USA indgik 32 MA tvillingegravide. I alle de graviditeter, hvor det stadig var levende fostre efter uge 16, fandt man ved hjælp af 3-D, navlesnorsomvikling. På trods af dette fandt man kun en graviditet med fosterdød i uge 19+2. Der fandtes ingen sen intrauterin fosterdød. De konkluderer, at afventende håndtering af MA tvillingegraviditeter har en god prognose på trods af navlesnorsomvikling. Det anbefales at praksis med elektiv meget præterm forløsning af MA tvillinger reevalueres (Dias et al., 2010). I hollandsk multicenterstudie med 98 monoamniotiske tvillinger fandt man perinatal mortalitet efter uge 32 på 4 % hvilket er lavere end tidligere rapporteret. ((Hack et al., 2009)Haek et al. 2009)

Flere steder (formentlig mest i USA) indlægger man patienterne fra omkring uge 28 til kontinuerlig CTG. Man kunne forledes til at tro at dette foregår på Psyk og med bæltefiksering som pression, men sådan er det vist ikke!!! Andre steder kører man daglig CTG fra 28. Graviditetsuge og atter andre steder kører man CTG gange 2-3 ugentligt. De fleste steder giver man Celeston omkring samme tidspunkt.

Vi foreslår, at man i DK vælger en mere liberal tilgang til problemet, da der jo er tale om en meget væsentlig indgriben i den personlige frihed (altså kontinuerlig eller daglig CTG) uden at dette særligt overbevisende har vist sig at gavne nogen. Det er jo især kasuistiske meddelelser, som beretter om at man ved disse rutine CTG har set

uprovokerede decellerationer og andre patologiske CTG-forandringer, som har ført til akut forløsning pga truende strangulering af NS [Evidensgrad 3](#)

Et dansk kompromis kunne være ambulante CTG gange 2-3 ugentlig fra uge 28 til uge 32, Celeston uge 28 og forløsning ved fulde 34 uger med eventuel indlæggelse og daglig CTG fra fulde 32 uger, såfremt graviditeten indtil da er forløbet ukomliceret.

6.3.2. Monochoriske, diamniotiske tvillinger (MC/DA)

Der foreligger ikke styrkebaserede anbefalinger vedrørende forløsningsmåde af monochoriske, diamniotiske tvillinger som en særskilt gruppe. Også her må man påregne en ikke nærmere specificeret risiko for intrapartum TTTS ((Biskup and Malinowski, 1995). De fleste advokerer for kontinuerlig intrapartum CTG-overvågning, mens enkelte føtalmedicinere / obstetrikere advokerer for elektivt sectio hos denne gruppe med mulighed for simultan afnavling [Evidensgrad 3](#)

I forhold til DC tvillinger er monochoriositet forbundet med en ikke nærmere specificeret risiko for intrapartum TTTS. På denne baggrund vælger nogle at forløse MC tvillinger ved elektivt sectio. Der er dog tale om ikke evidensbaserede anbefalinger [Evidensgrad 3](#). Ved vaginal fødsel af MC tvillinger bør fødslen overvåges med kontinuerlig CTG [Evidensgrad 3](#)

6.3.3. Fosterpræsentation

Non-hovedpræsentation (non-VTX) af ikke ledende tvilling indebærer en øget risiko for sectio, men ikke for lav Apgar-score eller indlæggelse på neonatal afdeling. Der blev ikke fundet forskel i neonatal morbiditet efter vaginal fødsel af TV-B i non-VTX sammenlignet med fødsler hvor TV-B var i hovedstilling ($n = 422$) (Caukwell and Murphy, 2002). Særlige forhold gør sig dog gældende ved præmaturitas og TV-B i non-VTX. Se nedenfor.

TV-B i UK (normal FV og til terminen) indebærer let øget risiko for sectio, men ikke for dårligt neonatalt udkomme [Evidensgrad 2-3](#)

6.3.4. Diskordant vægt og IUGR

Cirka 10 % af alle tvillinger fødes med en vægtforskel på > 20 % af den største tvillings vægt.

Både vægtdiskordans og IUGR er risikofaktorer for et mindre godt udkomme. Men der foreligger ikke dokumentation for at fødselsmåden påvirker udkomme. Eksempelvis fandt Usta et al når 1) TV-B var større end TV-A og 2) vægtforskellen skønsmæssigt > 250 g og 3) begge børn blev født vaginalt, ingen forskel i perinatalt udkomme fraset en lavere median Apgar score efter 1 minut hos TV-B og længere hospitalsindlæggelse for TV-A (Usta et al, 2003).

Flere publicerede guidelines anbefaler dog sectio hvis TV-B er i UK og 20-30 % eller 500g større end TV-A. I nyere amerikansk studie fandt man at TV-B > TV-A (> 25 %) er forbundet med en let øget risiko for akut sectio på TV-B (OR 1,4) (Wen et al., 2005).

Vægtdiskordans og IUGR er begge uafhængige risikofaktorer der påvirker udkomme i negativ retning. Der findes imidlertid dog ingen dokumentation for at fødselsmåden påvirker dette [Evidensgrad 2-3](#). TV-B > TV-A er dog forbundet med en let øget risiko for sectio på TV-B [Evidensgrad 2](#)

6.3.5. Tidligere sectio

Blandt 121 tvillinger-gravide kvinder med TV-A i hovedstilling og tidligere sectio valgte 38 kvinder *trial of labour*. 28 af disse fødte vaginalt uden væsentlige komplikationer. Incidensen af infektion var højere blandt kvinder der valgte elektivt sectio (Delaney and Young, 2003). I et canadisk observationelt studie studerede man udkomme efter *trial of labour* ($n = 26$), versus elektivt sectio ($n = 71$) og fandt at 22/26 (85 %) af kvinder med *sectio antea* fødte TV-A vaginalt, mens 19/26 (73 %) fødte begge tvillinger vaginalt. *Trial of labour* var associeret med kortere indlæggelse. Man fandt ingen signifikant forskel i navlesnors-pH, Apgar, behov for ventilation eller indlæggelse på neonatal afdeling i de to grupper (Sansregret et al., 2003).

Tidligere sectio udgør ikke i sig selv kontraindikation for vaginal tvillingefødsel [Evidensgrad 3](#) og ej heller for igangsættelse af tvillingefødsel [Evidensgrad 3](#)

6.3.6. Præterm fødsel

Der foreligger kun ét randomiseret studie vedrørende forløsningsmåde (Rabinovici et al., 1987). Det omhandler i alt 60 tvillingegraviditeter efter 35 fulde uger (Crowther, 2000)). Herudover foreligger en række observationelle studier (Barrett, 2003) (Hogle et al., 2003), (Houlihan and Knuppel, 1996). Størstedelen udtaler sig om tvillinger med fødselsvægt >1500g og/eller GA > 32 uger.

De fleste studier anbefaler vaginal fødsel ved VTX/VTX præsentation og sectio ved TV-A i non-VTX præsentation.

Ved TV-A i VTX og TV-B i UK er der derimod forskellige anbefalinger. Nogenlunde lige mange studier konkluderer, at vaginal og operativ forløsning bør anbefales.

Sammenfattende for studierne er imidlertid, at de fleste er relativt små og derfor ikke egner sig til at belyse sjældne udkommes som perinatal død, hjerneblødning etc.

Et større, nyere registerstudie fra Sverige, omhandlende mere end 18.000 tvillinger og omkring 200 døde børn, tyder på en højere neonatal mortalitet for tvillinger født i UK.

Dette er specielt tilfældet for TV-A men også for TV-B. Studiet tyder også på, at risikoen er større jo lavere gestationsalderen er (Rydhstroem, 1998). Smith fandt ligeledes en øget risiko for TV-B ved vaginal forløsning i sit studie, som inkluderede næsten 4.000 tvillingegraviditeter, heraf 1438 født før 36 fulde uger. Fosterpræsentationen fremgår imidlertid ikke af dette studie. Man fandt ikke forskel i fødsels-relateret død hos de præmaturo fødte sammenlignet med tvillinger født á terme.

Vedrørende GA < 32 uger og FV < 1500g eksisterer kun få studier med meget få cases i hvert. Det er meget svært på baggrund af disse at konkludere noget.

Et stort studie af Zhang fra 1996 med mere end 4.400 tvillingegraviditeter viser ved multivariat statistik (bl.a. kontrol for foster-præsentation) at FV 500-749g medfører en øget risiko for Apgar 5 < 7, neonatal død og død inden for første leveår ved vaginal fødsel kontra sectio. En lignende, men insignifikant tendens blev fundet i FV-gruppen 750-999 g.

Flere oversigtsartikler anbefaler på baggrund af litteraturen sectio hvis TV-B ligger i UK og FS < 1500 g (Barrett, 2003, Houlihan and Knuppel, 1996). En pragmatisk tilgang som tager højde for eventuel usikkerhed i fosterskøn (FS > FV) har været at fastsætte nedre FV-grænse for sectio (ved TV-B i UK) på 1700g, medmindre denne kan nedledes/vendes til hovedstilling.

Med baggrund heri anbefales forløsningsmåde af præmature tvillinger i henhold til flow-chart (figur 2) [Evidensgrad 2-3](#).

6.4. Selve fødslen

6.4.1. Igangsættelses procedurer

Der findes ikke megen litteratur på området. Der henvises venligst til Sandbjerg guideline omkring *Igangsættelse (2003)*. Der synes således at gælde samme forhold som for singletons ved pmed.

Manor et al har i Israel lavet en case-serie bestående af 17 tvillinge-fødsler, som fik fødslen induceret mellem 36-42 uger med intrauterint ballon-katheter (Manor et al., 1999). Vaginal fødsel opnåedes i 88 % af tilfældene. Det gennemsnitlige tidsinterval fra ballon-anlæggelsen til fødsel var 17 timer. Således synes også ballon-katheter metoden at være sikker og god ved induktion af tvillinge-fødsel.

6.4.2. Forberedelser

Ingen styrke på området. Der er således i guidelinen tale om opsummering af diverse anbefalinger. Vedrørende epiduralanalgesi fandt Crawford et al ($n=200$) at dette var forbundet med et bedre udkomme for TV-B (Apgar og pH), når denne blev født vaginalt (Crawford, 1987). Epidural analgesi mindsker risikoen for generel anæstesi og de dertil knyttede risici. Epidural er ikke forbundet med øget risiko for maternel hypotension ved tvillinger sammenlignet med singletons og ej heller forbundet med øget risiko for forløsning ved sectio på trods af forlænget 2. stadie.

Epidural kan anvendes til vaginal tvillinge fødsel [Evidensgrad 2-3](#)

6.4.3. Intrapartum monitorering

Det har ikke været muligt at finde litteratur der specifikt omhandler monitorering af FHA under partus af tvillinger, men alle anbefaler dette.

En del forfattere anbefaler følgende:

Det er essentielt ved tvillinge-forløsninger at monitorere FHA kontinuerligt under hele fødslen. Det må anbefales, at der bruges CTG-apparatur, som kan monitorere såvel eksternt som internt og som kan registrere begge fostres hjerteaktion simultant. Anbefalingen er endvidere at intern registrering pågår så snart dette er muligt. Det kan ikke anbefales at der udelukkende foretages auskultation med stetoskop eller Doppler (Doptone). Endvidere bør ultralydsapparat være tilgængeligt på stuen, således at FHA altid kan lokaliseres.

Tvillingefødsel bør monitoreres kontinuerligt med CTG fra det tidspunkt der er gode veer. UL bør være umiddelbart tilgængeligt. [Evidensgrad 3](#)

6.4.4. Tidsinterval mellem TV-A og TV-B

Ved vaginal fødsel er tidsintervallet mellem tvilling A og B et kontroversielt emne. Der findes ingen sikker dokumentation eller nyere undersøgelser der fastslår det optimale tidsinterval. Undersøgelserne er alle retrospektive opgørelser eller ekspertudsagn med Styrke grad B-C.

Teoretiske overvejelser om abruptio placentae, hypoperfusion af placenta eller gendannelse af cervix efter TV-A's fødsel har medført tidsrestriktion på fødselsintervallet – almindeligvis på 15-30 min. Ingen studier har dog kunnet dokumentere signifikansen heraf. Flere studier viser, at Apgar score efter 5 minutter ikke korrelerer med tidsintervallet, såfremt der foreligger kontinuerlig, normal CTG-registrering på TV-B. (2,3,4,10).

Perinatal morbiditet er muligvis lavere ved eksperterende behandling uanset fosterpræsentation; men samtidig fandtes risikoen for sectio på TV-B at stige fra 3 % til 18 %, hvis fødselsintervallet oversteg 15 minutter (Rayburn et al., 1984, Manor et al., 1999, Rydhstrom and Ingemarsson, 1990, Schroder, 1990).

Andre fandt ingen signifikant forskel i incidensen af lav Apgar score hos TV-B (defineret som < 7 efter 5 min) ved fødselsinterval < 15 min sammenlignet med fødselsinterval 15-30 min. Kun 7 % blev født efter 30 minutter og ingen af disse fik lav Apgar score (Poeschmann et al., 1992).

Tidsintervallet har således ikke kunnet påvises at have signifikant indflydelse på den perinatale mortalitet (Houlihan and Knuppel, 1996, Adam et al., 1991).

I ovennævnte studier har TV-B's præsentation ej heller vist sig at spille nogen signifikant rolle for udkomme.

I et nyere studie af Leung, hvor man sammenligner navlesnors-pH på TV-A og TV-B påvises ikke nogen sammenhæng mellem længden af TV-A's fødsel (2. stadie) og udkomme på TV-B. Derimod påvises at TV-B's navlesnors-pH falder omvendt korreleret med varigheden af 2. stadie. Materialet ($n=51$) var selekteret til normal vaginal fødsel af tvillinger med GA > 34 uger. Samme forfattere har i en tidligere undersøgelse påvist lavere pH hos TV-B (Leung et al., 2002, Leung et al., 2004).

På denne baggrund anbefales ingen øvre grænse for tidsinterval mellem TV-A og TV-B's fødsel under forudsætning af kontinuerlig og normal CTG-registrering på TV-B. Da NS-pH på TV-B falder og sectiofrekvensen øges med stigende tidsinterval kan forløsning indenfor 30 min. dog tilstræbes. [Evidensgrad 2-3](#)

6.4.5. Forløsning af TV-B

TV-B ledes eksternt ned i længdeleje. Denne procedure er skandinavisk/dansk og der findes ingen styrke for dens effektivitet og sikkerhed i forhold til internationalt anerkendte procedurer.

Det har ikke været muligt at finde litteratur der specifikt omhandler vestimulation og HSP ved tvillingefødsel, men mange steder anbefales flg.: Syntocinoninfusion opstartes hvis veerne ikke rejser sig efter tvilling A's fødsel; evt. hindsprængning (HSP), hvis ledende fosterdel er velindstillet i bækkenet. Såfremt TV-B ikke er vel engageret i BI bør man afvente med HSP. Hvis ikke ledende fosterdel engageres vel i fødselsvejen anbefaler obstetriske lærebøger nedledning og fremtrækning af TV-B ved rutineret obstetriker. Det vil være gavnligt at give nitroglycerin (som spray), der vil relaxere uterus kortvarigt og lette manipulationen af fosteret. Ved intrauterin manipulation af fosteret anbefales desuden epidural analgesi. Indgrebet udføres bedst på stående vand, men fører ofte til vandafgang.

Dette indgreb beskrives som rutineproceduren i en række artikler, men det er arbejdsgruppens indtryk at dette indgreb ikke beherskes af en stor del af de vagthavende på danske obstetriske afdelinger. Vi har derfor valgt at beskrive nedledning og fremtrækning som en mulig løsning, men konvertering til sectio på TV-B vil formentlig være den løsning der ofte vælges. Beslutningen må være den ansvarshavende obstetrikers.

TV-B forløses som singleton under kontinuerlig CTG-overvågning. Ved malpræsentation og/eller truende asfyksi kan man afhængigt af erfaring/rutine gøre intern vending, nedledning og fremtrækning på fødder eller alternativt sectio. Dog kan man ved TV-B i hovedstilling også på højtstående caput forløse med vacuum. [Evidensgrad 2-3.](#)

6.4.6. Fødsels 3. stadie

Ingen styrke på dette område som specifikt omhandler tvillingefødsler. Der henvises derfor venligst til Sandbjerg-guideline vedrørende *Postpartum blødning*, idet man dog i diverse anbefalinger er enige om at være aktive, idet Syntocinon-drop anbefales.

En aktiv holdning anbefales med Syntocinon-infusion [Evidensgrad 2-3](#)

7. Postpartum depression hos gemellimødre

I et prospektivt finsk studie fra 2009 har en gruppe fulgt en gruppe af 746 singletonsgravide par og 111 tvillingegravide par, hvor af 82% var tvillinger undfanget efter AR. De interviewede parrene i 2. trimester, samt desuden 2 og 12 mdr. efter fødslen. Der blev spurgt ind til symptomer på angst, søvnforstyrrelser, og social dysfunktion etc.

Under graviditeten havde tvillingemødrene det bedre end singletonmødrene, men såvel 2 mdr. efter fødslen som 1 år efter havde de signifikant flere depressive symptomer, uanset om de var undfanget ved AR eller på naturlig vis. Tilsvarende resultater sås hos

fædrene. Resultaterne var uafhængig af paritet, men præmaturitet havde en negativ indvirkning på fædrenes sociale funktionalitet (Vilksa et al., 2009).

REFERENCER: Reference List

Sundhedslovene afsnit 7 . Lov angående svangerskabsafbrydelse og fosterreduktion, kapitel 26. 2008.

Adam C, Allen A C, Baskett T F. Twin delivery: influence of the presentation and method of delivery on the second twin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(1): 23-27.

Adegbite A L, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119(1): 47-55.

Babbitt N E. Antepartum fetal surveillance. Nonstress test, contraction stress test, and biophysical profile. *S D J Med* 1996; 49(11): 403-408.

Bagchi S, Salihu H M. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(4): 291-296.

Ballabh P, Kumari J, AlKouatly H B, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, Krauss A N. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107(1): 28-36.

Barker D J, Gluckman P D, Godfrey K M, Harding J E, Owens J A, Robinson J S. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341(8850): 938-941.

Barrett J F. Randomised controlled trial for twin delivery. *BMJ* 2003; 326(7386): 448.

Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001; 46(5): 480-484.

Berghella V, Odibo A O, To M S, Rust O A, Althuisius S M. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 181-189.

Biskup I, Malinowski W. Twin-to-twin transfusion syndrome type III--case report of an intrauterine death in monochorionic pregnancy. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1995; 44(1): 53-56.

Blickstein I, Arabin B, Chervenak F A, Kavak Z N, Keith L G, Shinwell E S, Basgul A, Ville Y. The Istanbul international consensus statement on the perinatal care of multiple pregnancy. *J Perinat Med* 2007; 35(6): 465-467.

Blickstein I, Kalish R B. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res* 2003; 6(6): 526-531.

- Buhling K J, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, Dudenhausen J W. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269(1): 33-36.
- Campbell K H, Copel J A, Ozan B M. Congenital heart defects in twin gestations. *Minerva Ginecol* 2009; 61(3): 239-244.
- Carroll S G, Soothill P W, Abdel-Fattah S A, Porter H, Montague I, Kyle P M. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002; 109(2): 182-186.
- Caukwell S, Murphy D J. The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic- presenting second twin. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1356-1361.
- Chang T C, Robson S C, Boys R J, Spencer J A. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80(6): 1030-1038.
- Chang T C, Robson S C, Spencer J A, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993; 82(2): 230-236.
- Chang T C, Robson S C, Spencer J A, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(5): 422-427.
- Chasen S T, Madden A, Chervenak F A. Cesarean delivery of twins and neonatal respiratory disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1): 1052-1056.
- Chauhan S P, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo J A, Magann E F. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med* 2004; 49(4): 279-284.
- Cheung Y B, Yip P, Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1107-1116.
- Chien L Y, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee S K. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001; 98(2): 247-252.
- Chittachoen A, Leelapattana P, Rangsiprakarn R. Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2): 118-121.
- Crawford J S. A prospective study of 200 consecutive twin deliveries. *Anaesthesia* 1987; 42(1): 33-43.

- Crowther C A. Caesarean delivery for the second twin. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000047.
- Crowther C A, Neilson J P, Verkuyl D A, Bannerman C, Ashurst H M. Preterm labour in twin pregnancies: can it be prevented by hospital admission? *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(7): 850-853.
- Danon D, Melamed N, Bardin R, Meizner I. Accuracy of ultrasonographic fetal weight estimation in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 759-764.
- Dashe J S, Ramus R M, Santos-Ramos R, McIntire D D, Twickler D M. Middle cerebral artery peak systolic velocity in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *J Ultrasound Med* 2007; 26(2): 195-200.
- De Jong C L, Francis A, van Geijn H P, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2): 86-89.
- De Jong C L, Francis A, van Geijn H P, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1): 36-40.
- DeFranco E A, O'Brien J M, Adair C D, Lewis D F, Hall D R, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schakis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy G W. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5): 697-705.
- Delaney T, Young D C. Trial of labour compared to elective Caesarean in twin gestations with a previous Caesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(4): 289-292.
- Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A T, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010.
- Dickey R P, Olar T T, Taylor S N, Curole D N, Rye P H, Matulich E M, Dickey M H. Incidence and significance of unequal gestational sac diameter or embryo crown-rump length in twin pregnancy. *Hum Reprod* 1992; 7(8): 1170-1172.
- Dodd J M, Crowther C A. Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD003582.
- Evans M I, Kaufman M I, Urban A J, Britt D W, Fletcher J C. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 102-109.
- Fabre E, Gonzalez de A R, de Agustin J L, Perez-Hiraldó M P, Bescos J L. Perinatal mortality in twin pregnancy: an analysis of birth weight-specific mortality rates and adjusted mortality rates for birth weight distributions. *J Perinat Med* 1988; 16(2): 85-91.

- Fonseca E B, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides K H. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 462-469.
- Frederiksen M H, Henriksen S D, Bonnelykke A J, Uldbjerg N. [Foetal reduction--a retrospective survey]. *Ugeskr Laeger* 2009; 171(39): 2825-2829.
- Fries M H, Goldstein R B, Kilpatrick S J, Golbus M S, Callen P W, Filly R A. The role of velamentous cord insertion in the etiology of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 81(4): 569-574.
- Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen J W, Nicolaides K H. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(1): 42-45.
- Gaziano E, Gaziano C, Brandt D. Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth restriction in diamniotic monochorionic and dizygotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1359-1367.
- Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(6): 541-545.
- Gerson A, Free S M J, Russino J, Maenner G, Weitz G, Young L. Amniotic fluid index in twin gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2): 98-102.
- Ghai V, Vidyasagar D. Morbidity and mortality factors in twins. An epidemiologic approach. *Clin Perinatol* 1988; 15(1): 123-140.
- Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, Gill A. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 2003; 110(6): 593-597.
- Glinianaia S V, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008; 23(6): 1306-1311.
- Gonzalez M C, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9(1): 84-90.
- Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer B J, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2): 303-308.
- Grobman W A, Parilla B V. Positive predictive value of suspected growth aberration in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1): 1139-1141.
- Gurrin L C, Blake K V, Evans S F, Newnham J P. Statistical measures of foetal growth using linear mixed models applied to the foetal origins hypothesis. *Stat Med* 2001; 20(22): 3391-3409.

- Gyamfi C, Lerner V, Holzman I, Stone J L. Routine cervical length in twins and perinatal outcomes. *Am J Perinatol* 2007; 24(1): 65-69.
- Hack K E, Derks J B, Elias S G, Franx A, Roos E J, Voerman S K, Bode C L, Koopman-Esseboom C, Visser G H. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115(1): 58-67.
- Hack K E, Koopman-Esseboom C, Derks J B, Elias S G, de Kleine M J, Baerts W, Go A T, Schaap A H, van der Hoeven M A, Eggink A J, Sollie K M, Weisglas-Kuperus N, GH A V. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PLoS One* 2009; 4(8): e6815.
- Harkness U F, Crombleholme T M. Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin Perinatol* 2005; 29(5): 296-304.
- Hartikainen-Sorri A L, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56(6): 692-695.
- Hartley R S, Emanuel I, Hitti J. Perinatal mortality and neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 451-458.
- Hauth J C, Ewell M G, Levine R J, Esterlitz J R, Sibai B, Curet L B, Catalano P M, Morris C D. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95(1): 24-28.
- Hay J E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47(3): 1067-1076.
- Henderson C E, Scarpelli S, LaRosa D, Divon M Y. Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation. *J Natl Med Assoc* 1995; 87(10): 757-758.
- Hnat M D, Sibai B M, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M D, MacPherson C, VanDorsten J P, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 422-426.
- Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes S H, Huhta J C, Luther S L. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(7): 407-413.
- Hogle K L, Hutton E K, McBrien K A, Barrett J F, Hannah M E. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1): 220-227.
- Hoskins R E. Zygosity as a risk factor for complications and outcomes of twin pregnancy. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1995; 44(1): 11-23.

- Houlihan C, Knuppel R A. Intrapartum management of multiple gestations. *Clin Perinatol* 1996; 23(1): 91-116.
- Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackeloer B J, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2): 333-337.
- Jacquemyn Y, Martens G, Ruyssinck G, Michiels I, Van O B. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6(1): 7-11.
- Jauniaux E, Elkazen N, Leroy F, Wilkin P, Rodesch F, Hustin J. Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. *Obstet Gynecol* 1988; 72(4): 577-581.
- Kennelly M M, Sturgiss S N. Management of small-for-gestational-age twins with absent/reversed end diastolic flow in the umbilical artery: outcome of a policy of daily biophysical profile (BPP). *Prenat Diagn* 2007; 27(1): 77-80.
- Kilby M D, Govind A, O'Brien P M. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 107-109.
- Kingdom J C, Nevo O, Murphy K E. Discordant growth in twins. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 759-765.
- Klam S L, Rinfret D, Leduc L. Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 247-251.
- Kontopoulos E V, Ananth C V, Smulian J C, Vintzileos A M. The impact of route of delivery and presentation on twin neonatal and infant mortality: a population-based study in the USA, 1995-97. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15(4): 219-224.
- Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, Patel A, Keith L G. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002; 5(1): 8-14.
- Larsen T, Greisen G, Petersen S. Prediction of birth weight by ultrasound-estimated fetal weight: a comparison between single and repeated estimates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60(1): 37-40.
- Lausman A Y, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett J F, Chan W S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(11): 1008-1013.
- Leung T Y, Lok I H, Tam W H, Leung T N, Lau T K. Deterioration in cord blood gas status during the second stage of labour is more rapid in the second twin than in the first twin. *BJOG* 2004; 111(6): 546-549.
- Leung T Y, Tam W H, Leung T N, Lok I H, Lau T K. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG* 2002; 109(1): 63-67.

Tvillingerguideline, Sandbjerg, endelig version

- Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van M T, Done E, Cannie M, Gratacos E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 511-517.
- Lie R T. Invited commentary: intersecting perinatal mortality curves by gestational age-are appearances deceiving? *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1117-1119.
- Lodeiro J G, Vintzileos A M, Feinstein S J, Campbell W A, Nochimson D J. Fetal biophysical profile in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1986; 67(6): 824-827.
- Loos R J, Derom C, Derom R, Vlietinck R. Determinants of birthweight and intrauterine growth in liveborn twins. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19 Suppl 1: 15-22.
- Lopriore E, Middeldorp J M, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche F P, Walther F J. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 231-234.
- Luo Z C, Simonet F, An N, Bao F Y, Audibert F, Fraser W D. Effect on neonatal outcomes in gestational hypertension in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1138-1144.
- Machin G. Placentation in multiple births. *Twin Res* 2001; 4(3): 150-155.
- Magann E F, Doherty D A, Ennen C S, Chauhan S P, Shields D, Gjesdal S M, Morrison J C. The ultrasound estimation of amniotic fluid volume in diamniotic twin pregnancies and prediction of peripartum outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6): 570-576.
- Manor M, Blickstein I, Ben-Arie A, Weissman A, Hagay Z. Case series of labor induction in twin gestations with an Intrauterine Balloon catheter. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(4): 244-246.
- Marsal K, Persson P H, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85(7): 843-848.
- Minakami H, Sato I. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA* 1996; 275(18): 1432-1434.
- Nabhan A F, Abdelmoula Y A. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3): CD006593.
- Oldenburg A. Influence of chorionicity on outcome in a large cohort of Danish twin studies. 2010. personal communication.
- Ref Type: Generic
- Onah H E. Effect of prolongation of pregnancy on perinatal mortality. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80(3): 255-261.

Tvillingerguideline, Sandbjerg, endelig version

- Ong S, Lim M N, Fitzmaurice A, Campbell D, Smith A P, Smith N. The creation of twin centile curves for size. *BJOG* 2002; 109(7): 753-758.
- Owen P, Khan K S. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(5): 536-540.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen A N. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ* 2004; 329(7461): 311.
- Poeschmann P P, van Oppen C A, Bruinse H W. Delayed interval delivery in multiple pregnancies: report of three cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1992; 47(3): 139-147.
- Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 26.
- Quintero R A, Morales W J, Allen M H, Bornick P W, Johnson P K, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8 Pt 1): 550-555.
- Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr D M, Mashiach S. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(1): 52-56.
- Rauh-Hain J A, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, Brown F, Ecker J L, Karumanchi S A, Thadhani R. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(4): 293-299.
- Rayburn W F, Lavin J P, Jr., Miodovnik M, Varner M W. Multiple gestation: time interval between delivery of the first and second twins. *Obstet Gynecol* 1984; 63(4): 502-506.
- Roach V J, Lau T K, Wilson D, Rogers M S. The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38(1): 56-57.
- Robyr R, Quarello E, Ville Y. Management of fetofetal transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 786-795.
- Rossi A C, D'Addario V. Comparison of donor and recipient outcomes following laser therapy performed for twin-twin transfusion syndrome: a meta-analysis and review of literature. *Am J Perinatol* 2009; 26(1): 27-32.
- Rouse D J, Caritis S N, Peaceman A M, Sciscione A, Thom E A, Spong C Y, Varner M, Malone F, Iams J D, Mercer B M, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 454-461.
- Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson R D, Johnson M P. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 392-398.

- Rydstroem H. Gestational duration in the pregnancy after a preterm twin delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(1 Pt 1): 136-139.
- Rydstrom H, Ingemarsson I. Interval between birth of the first and the second twin and its impact on second twin perinatal mortality. *J Perinat Med* 1990; 18(6): 449-453.
- Sansregret A, Bujold E, Gauthier R J. Twin delivery after a previous caesarean: a twelve-year experience. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(4): 294-298.
- Santema J G, Koppelaar I, Wallenburg H C. Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58(1): 9-13.
- Schroder W. [Risk assessment of active obstetrical intervention in relation to delivery time interval in the control of vaginal twin delivery]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50(6): 447-453.
- Schwartz D B, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, Copes J. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 912-914.
- Sebire N J, D'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides K H. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 82-85.
- Sebire N J, Snijders R J, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides K H. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10): 1203-1207.
- Senat M V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 136-144.
- Senat M V, Quarello E, Levailant J M, Buonumano A, Boulvain M, Frydman R. Determining chorionicity in twin gestations: three-dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 665-669.
- Senoo M, Okamura K, Murotsuki J, Yaegashi N, Uehara S, Yajima A. Growth pattern of twins of different chorionicity evaluated by sonographic biometry. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5): 656-661.
- Sepulveda W, Sebire N J, Hughes K, Odibo A, Nicolaides K H. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(6): 421-423.
- Shah A D, Border W L, Crombleholme T M, Michelfelder E C. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(10): 1105-1108.
- Shah G S, Singh R, Das B K. Outcome of newborns with birth asphyxia. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2005; 44(158): 44-46.

- Sheay W, Ananth C V, Kinzler W L. Perinatal mortality in first- and second-born twins in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 63-70.
- Sibai B M, Hauth J, Caritis S, Lindheimer M D, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten J P, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberts J, McNellis D. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 938-942.
- Sivan E, Maman E, Homko C J, Lipitz S, Cohen S, Schiff E. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 91-94.
- Skentou C, Souka A P, To M S, Liao A W, Nicolaides K H. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(1): 7-10.
- Smith G C, Pell J P, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 325(7371): 1004.
- Sperling L, Kiil C, Larsen L U, Brocks V, Wojdemann K R, Qvist I, Schwartz M, Jorgensen C, Espersen G, Skajaa K, Bang J, Tabor A. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(5): 517-526.
- Sperling L, Kiil C, Larsen L U, Qvist I, Bach D, Wojdemann K, Bladh A, Nikkila A, Jorgensen C, Skajaa K, Bang J, Tabor A. How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(2): 138-144.
- Stratton J F, Scanail S N, Stuart B, Turner M J. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(2): 114-118.
- Suzuki S, Otsubo Y, Sawa R, Yoneyama Y, Araki T. Clinical trial of induction of labor versus expectant management in twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(1): 24-27.
- Taylor M J, Wee L Y, Denbow M L, Fisk N M. Re: Intra-amniotic Doppler measurement of blood flow in placental vascular anastomoses in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(4): 479-481.
- To M S, Fonseca E B, Molina F S, Cacho A M, Nicolaides K H. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1360-1365.
- To M S, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides K H. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(3): 217-219.
- Udom-Rice I, Inglis S R, Skupski D, Adams D, Chervenak F A. Optimal gestational age for twin delivery. *J Perinatol* 2000; 20(4): 231-234.

- Vaag A, Poulsen P. Twins in metabolic and diabetes research: what do they tell us? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(5): 591-596.
- Vanderheyden T M, Fichera A, Pasquini L, Tan T Y, Wee L Y, Frusca T, Fisk N M. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1): 44-49.
- Vergani P, Locatelli A, Ratti M, Scian A, Pozzi E, Pezzullo J C, Ghidini A. Preterm twins: what threshold of birth weight discordance heralds major adverse neonatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1441-1445.
- Vielwerth S E, Jensen R B, Larsen T, Holst K K, Molgaard C, Greisen G, Vaag A. The effect of birthweight upon insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence is not explained by fetal growth velocity in the third trimester as measured by repeated ultrasound fetometry. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1483-1492.
- Vilksa S, Unkila-Kallio L, Punamaki R L, Poikkeus P, Repokari L, Sinkkonen J, Tiitinen A, Tulppala M. Mental health of mothers and fathers of twins conceived via assisted reproduction treatment: a 1-year prospective study. *Hum Reprod* 2009; 24(2): 367-377.
- Wen S W, Fung K F, Huang L, Demissie K, Joseph K S, Allen A C, Kramer M S. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in a Canadian population: the effect of inpair birthweight discordance. *Am J Perinatol* 2005; 22(5): 279-286.
- Wen S W, Fung K F, Oppenheimer L, Demissie K, Yang Q, Walker M. Occurrence and predictors of cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 413-419.
- Yu C K, Papageorghiou A T, Boli A, Cacho A M, Nicolaides K H. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(6): 535-540.
- Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk N M. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72(1): 74-79.