

De 'Solomon studie'

# Fetoscopische lasercoagulatie van de hele vasculaire equator voor de behandeling van het tweelingtransfusiesyndroom (TTS)

drs. F. Slaghekke *AIOSKO gynaecologie*

dr. E. Lopriore *kinderarts-neonatoloog*

dr. J.M. Middeldorp *gynaecoloog-perinatoloog*

drs. F.J. Klumper *gynaecoloog-perinatoloog*

prof. dr. D. Oepkes *gynaecoloog-perinatoloog*  
allen LUMC, Leiden

Een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij monochoriale tweelingen is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS).<sup>1</sup> Fetoscopische laser behandeling is de beste behandeling voor TTS.<sup>2</sup> Na laserbehandeling wordt nog in 13% van de gevallen Tweeling Anemie Polycythemie Sequentie (TAPS) en in 14% van de gevallen recidief TTS gezien.<sup>3</sup> Deze complicaties worden veroorzaakt door rest-anastomosen.<sup>4</sup> Een nieuwe behandelmethode, de 'solomontechniek', heeft tot doel rest-anastomosen te voorkomen. De techniek houdt in dat na de standaard selectieve lasercoagulatie een 'streep' wordt getrokken tussen de gelaserde punten op het placenta-oppervlak. Doel van deze internationale multicenter gerandomiseerde studie was de hypothese te testen dat de solomontechniek tot betere zwangerschapsuitkomst leidt, vergeleken met de standaard behandeling van TTS.

## TTS

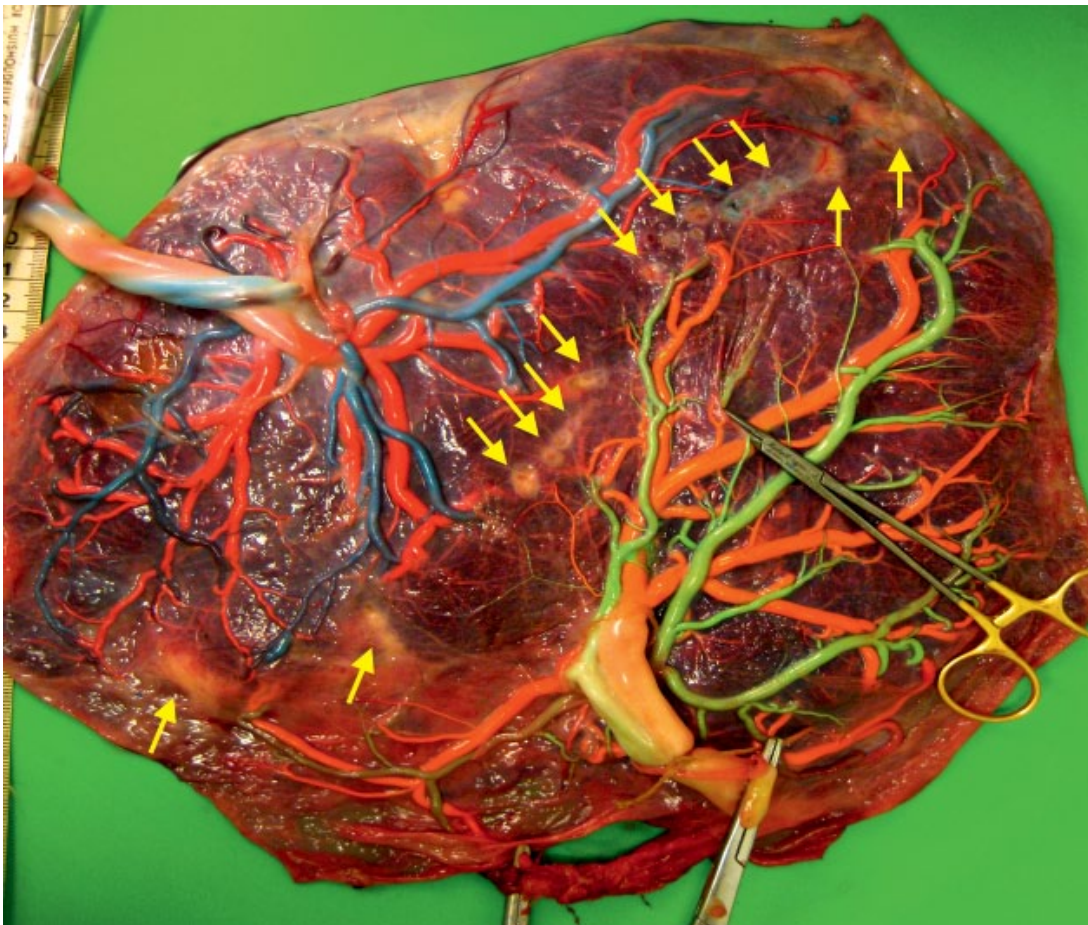
Monochoriale tweelingzwangerschappen zijn geassocieerd met een verhoogde perinatale mortaliteit (11%) vergeleken met dichoriale tweelingen (5%).<sup>5</sup> Een belangrijke oorzaak van ernstige morbiditeit en mortaliteit bij monochoriale tweelingzwangerschappen is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS). Ongeveer 10% van alle monochoriale diamniotische tweelingzwangerschappen wordt gecompliceerd door TTS.<sup>1</sup> Onbehandeld is de mortaliteit 75-100%, veroorzaakt door immature partus en extreme vroeggeboorte door het polyhydramnion of door intra-uteriene vruchtdood van een of beide kinderen.<sup>6</sup> Fetoscopische laserbehandeling, waarbij de vaatverbindingen worden dicht gelaserd, is de beste behandeling voor TTS. Het doel van de fetoscopische laserbehandeling is het coaguleren van alle vaatverbindingen tussen de kinderen en de circulaties te scheiden. Overle-

Tabel 1. Basis karakteristieken

	Solomongroep (n=137)	Standaardgroep (n=135)
Leeftijd moeder, jaren	30 (±5)	31 (±5)
AD <sup>1</sup> in weken ten tijde van laser	19 (±3)	20 (±3)
Placenta lokalisatie		
Voorwand	56 (41)	62 (46)
Achterwand	81 (59)	73 (54)
Quintero stadium		
Stadium I	21 (15)	24 (18)
Stadium II	50 (37)	43 (32)
Stadium III	63 (46)	62 (46)
Stadium IV	3 (2)	6 (4)

<sup>1</sup> AD Amenorroeduur

Data zijn weergegeven in gemiddelden (+/- standaard deviatie) of aantal (%)



*Figuur 1. Monochoriale placenta opgespoten met gekleurde verf, behandeld volgens de selectieve techniek. In blauw en groen zijn de arteriën weergegeven en in rood en geel de venen. De pijlen laten de individuele laser spots zien.<sup>22</sup>*

ving van twee kinderen in 54-67% en overleving van tenminste een kind in 82-90% van de gevallen.<sup>7-10</sup> Bij 4-16% van de overlevende kinderen wordt cerebrale schade gezien op korte termijn en bij lange termijn follow-up wordt in 6%-17% van de gevallen neurologische ontwikkelingsachterstand gerapporteerd.<sup>11-14</sup>

### TAPS

Tweeling Anemie-Polycythemie Sequentie (TAPS) is een vorm van foeto-foetale transfusie die voor het eerst beschreven is in 2007.<sup>15</sup> De pathogenese van TAPS is gebaseerd op de unieke placenta angio-architectuur, dit veroorzaakt chronische bloedtransfusie door minuscule arterio-veneuze anastomosen van donor naar recipiënt. Dit leidt tot grote hemoglobineverschillen zonder de typische tweeling-oligo-polyhydramnionsequentie (TOPS) zoals bij TTS. TAPS kan spontaan ontstaan of na laserbehandeling voor TTS (post-laser TAPS). De incidentie van spontane TAPS varieert tussen 1-5%<sup>1,16-18</sup> en post-laser TAPS tot 13%.<sup>3</sup> Antenatale diagnose van TAPS is gebaseerd op doppler-echoafwijkingen: een verhoogde arteria cerebri media (ACM) Vmax >1,5 MoM in de donor (suggestief voor anemie) en

een verlaagde ACM Vmax <1,0 MoM in de recipiënt (suggestief voor polycythemie), zonder tekenen van TOPS.<sup>19</sup> Postpartum wordt de diagnose gebaseerd op een Hb-verschil  $\geq 5$  mmol/l en tenminste een van de twee volgende criteria: 1) reticulocytosis in de donor met een reticulocyten-ratio tussen beide kinderen  $\geq 1,7$  of 2) minuscule anastomosen (<1 mm) op het placentaoppervlak. De aanvullende criteria zijn om te onderscheiden van acute TTS: een vorm van acute transfusie over grote anastomosen, waarbij geen sprake is van reticulocytose in het anemische kind, terwijl bij TAPS sprake is van chronische transfusie over minuscule anastomosen. Perinatale morbiditeit en mortaliteit van TAPS zijn nog niet bekend en kunnen variëren van twee gezonde neonaten met een groot Hb-verschil tot ernstige neonatale schade, zoals ledemaat necrose of hersenschade en zelfs neonatale sterfte.<sup>3,19,20</sup> De optimale behandeling van TAPS is nog onbekend, behandelopties bestaan uit laserbehandeling, intra-uteriene bloedtransfusie van de donor (eventueel in combinatie met partiële wisseltransfusie van de recipiënt), expectatief beleid of selectieve navelstrengcoagulatie.<sup>18,19,21</sup>

Tabel 2. Primaire uitkomst

Variabele	Solomongroep (n=137) (274 foetussen)	Standaardgroep (n=135) (270 foetussen)	OR	95% CI
Primaire uitkomst <sup>1,2</sup>	94/274 (34)	133/270 (49)	0,54	0,35-0,82
1-maand postnatale overleving				
- Totaal <sup>1</sup>	203/274 (74)	198/270 (73)	1,04	0,66-1,63
- Tenminste 1 overlever	116/137 (85)	117/135 (87)	0,85	0,43-1,68
- 2 overlevers	87/137 (64)	81/135 (60)	1,16	0,71-1,89
Recidief TTS	2/137 (1)	9/135 (7)	0,21	0,04-0,98
TAPS	4/137 (3)	21/135 (16)	0,16	0,05-0,49
TAPS of recidief TTS	6/137 (4)	29/135 (21)	0,17	0,07-0,42
Ernstige neonatale morbiditeit <sup>1</sup>	18/214 (8)	28/211 (13)	0,65	0,31-1,36
- Persistentere ductus arteriosus	6 (3)	15 (7)	0,37	0,10-1,35
- Necrotiserende enterocolitis	2 (1)	2 (1)	0,99	0,14-6,97
- Retinopathie bij prematuriteit <sup>3</sup>	0 (0)	3 (1)	7,20	0,69-970,52
- Ischemische ledemaat schade	1 (1)	1 (1)	0,99	0,06-15,72
- Amniotische streng syndroom	1 (1)	3 (1)	0,33	0,03-3,10
- Ernstige cerebrale schade <sup>4</sup>	8/169 (5)	10/178 (6)	0,85	0,32-2,29

<sup>1</sup> Resultaten per foetus werden berekend met behulp van de *Generalized Estimated Equation* module

<sup>2</sup> Primaire uitkomst is een samengestelde uitkomst van TAPS, recidief TTS, perinatale mortaliteit of ernstige neonatale morbiditeit.

<sup>3</sup> Berekend met de methode van Firth.<sup>27</sup>

<sup>4</sup> Berekend per totaal aantal neonaten waar een echo cerebrum was verricht.

Data zijn weergegeven in aantal en percentage.

## Solomon-lasertechniek

Om het aantal rest-anastomosen en complicaties na laserbehandeling voor TTS te verminderen werd een nieuwe techniek geïntroduceerd, de Solomontechniek, waarbij de gehele vasculaire equator wordt gecoaguleerd nadat de individuele anastomosen zijn gecoaguleerd. In een internationale multicenter gerandomiseerde trial werd gekeken of de Solomontechniek tot betere zwangerschapsuitkomst leidt, vergeleken met de standaardbehandeling van TTS.

## Materiaal en methode

### Methode

Deze gerandomiseerde trial werd uitgevoerd in vijf Europese foetaletherapiecentra: de universitaire ziekenhuizen van Leuven (B), Straatsburg (F), Birmingham (UK) en Milaan (I) en als initiërend centrum het LUMC in Leiden. De studie werd goedgekeurd door alle lokale medisch-ethische commissies (Leiden, METC P07.261) en het protocol is terug te vinden via trialregister (NTR1245). Randomisatie en dataverzameling verliep via de website [www.studies-obsgyn.nl/solomon](http://www.studies-obsgyn.nl/solomon). Voor een gedetail-

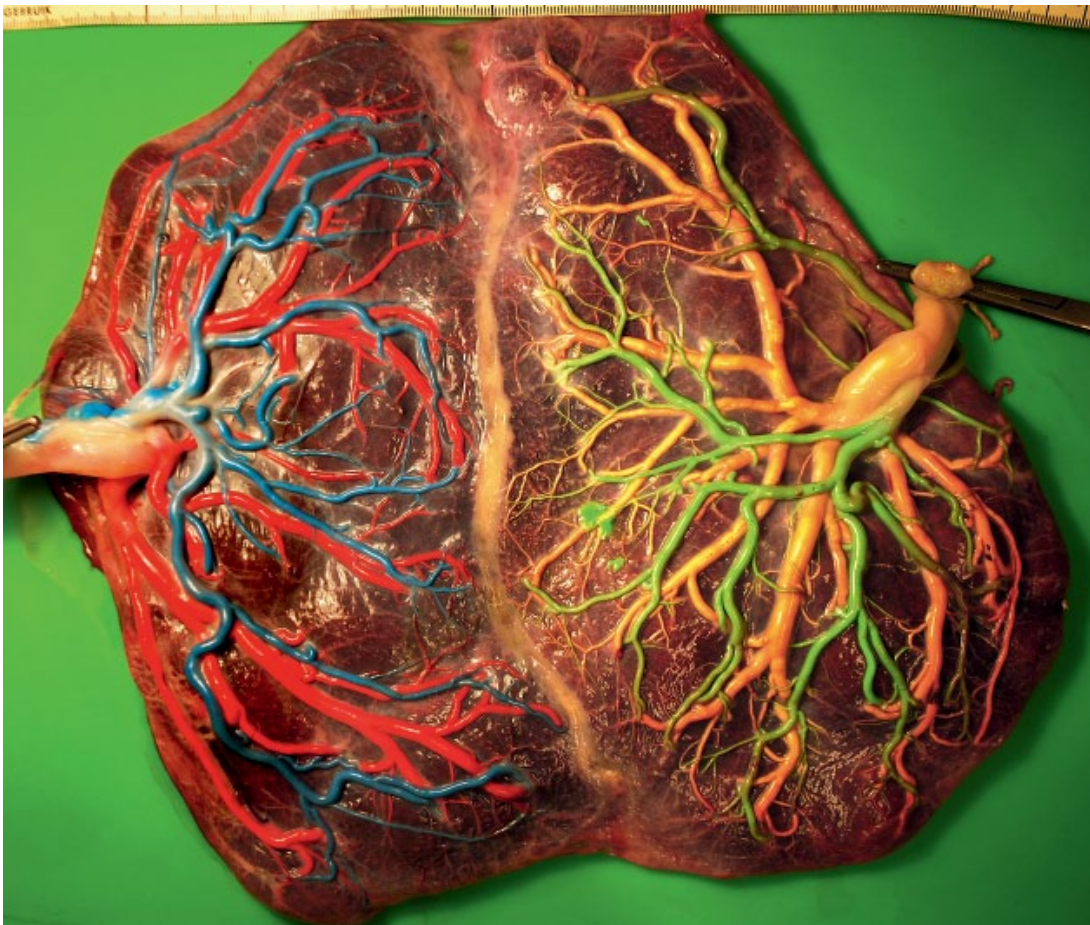
leerde beschrijving van de methode wordt verwezen naar het originele artikel.<sup>22</sup>

### Patiënten

Monochoriale diamniotische tweelingzwangerschappen gecompliceerd met TTS Quintero-stadium  $\geq$  II of Quintero-stadium I met klachten van polyhydramnion konden worden geïnccludeerd.<sup>2</sup> Exclusie criteria waren zwangerschapsduur voorbij 26 weken en drie-lingzwangerschappen.

### Randomisatie en interventies

Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio voor de Solomontechniek of de standaardtechniek. Bij patiënten gerandomiseerd voor de standaardtechniek, werd na coagulatie van alle individuele anastomosen het overtollige vruchtwater gedraineerd tot een diepste pocket van ongeveer 6 cm. Figuur 1 laat een placenta zien die behandeld is volgens de standaardtechniek. Bij patiënten gerandomiseerd voor de Solomontechniek, werd na coagulatie van de individuele anastomosen, de gehele vasculaire equator gecoaguleerd. Met laser werd een lijn getrokken



*Figuur 2. Monochoriale placenta opgespoten met gekleurde verf, behandeld volgens de Solomon techniek. In blauw en groen zijn de arteriën weergegeven en in rood en geel zijn de venen weergegeven. De gehele vasculaire equator is gecoaguleerd van de ene placenta rand naar de andere nadat de individuele anastomosen zijn gecoaguleerd.<sup>22</sup>*

van de ene placenta rand naar de andere door gelaserde anastomosen met elkaar te verbinden met als doel de twee placentadelen te scheiden ter plaatse van de vasculaire equator. Figuur 2 laat een placenta zien die behandeld is volgens de Solomontechniek. Hierna werd, zoals bij de standaardtechniek, het overtollige vruchtwater gedraineerd tot een diepste pocket van ongeveer 6 cm.

Het postoperatieve beleid was in beide groepen gelijk en beleid rondom partus was volgens lokaal protocol. Postpartum werd het Hb- en reticulocytenaantal bepaald.

#### *Primaire uitkomst*

Primaire uitkomst was een samengestelde uitkomst van TAPS, recidief TTS, perinatale mortaliteit of ernstige neonatale morbiditeit. De definitie van TTS, TAPS en ernstige neonatale morbiditeit werd gedefinieerd zoals eerder beschreven.<sup>22,23</sup> Perinatale mortaliteit werd gedefinieerd als sterfte tot vier weken na de geboorte.

## **Resultaten**

### *Patiënten*

Tijdens de studieperiode van maart 2008 tot en met juli 2012 werden in totaal 274 patiënten gerandomiseerd: 139 in de Solomongroep en 135 in de standaardgroep. De basiskarakteristieken van beide groepen waren gelijk (tabel 1). Twee patiënten in de Solomongroep werden geëxcludeerd omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria.

### *Primaire uitkomst*

In de *intention-to-treat*-analyse werd de primaire uitkomst (samengestelde uitkomst van TAPS, recidief TTS, perinatale mortaliteit of ernstige neonatale morbiditeit) gevonden in 34% (94/274) in de Solomongroep vergeleken met 49% (133/270) in de standaardgroep (OR 0,54 BI 0,35-0,82). De individuele parameters van de primaire uitkomst worden weergegeven in tabel 2.

## **Beschouwing**

In deze gerandomiseerde studie werd een significante reductie van TAPS en recidief TTS gezien met

de Solomontechniek voor de behandeling van het tweelingtransfusiesyndroom. De belangrijkste parameters voor veiligheid in deze studie waren perinatale morbiditeit en mortaliteit. Deze parameters werden meegenomen in de primaire uitkomst om eventuele nadelige effecten van de Solomontechniek op te sporen. De primaire uitkomst en de individuele vergelijkingen van de parameters laten geen verhoogd risico gerelateerd aan de Solomontechniek zien.

De effectiviteit van de Solomontechniek werd bepaald door de incidentie van TAPS en recidief TTS. De belangrijkste klinisch relevante uitkomst van deze studie is de significante reductie van TAPS en recidief TTS. Overleving van beide kinderen in de Solomongroep was 64% en overleving van tenminste een kind 85%, dit is vergelijkbaar met eerder gepubliceerde studies<sup>8-10,24</sup> over de behandeling van TTS en hoger vergeleken met eerdere gerandomiseerde studies.<sup>7</sup>

In twee recente retrospectieve studies, werd de Solomontechniek vergeleken met de standaardtechniek. Ruano e.a.<sup>25</sup> vonden een hogere dubbele overleving in de Solomongroep (85% vs 46%). In de Solomongroep werd er geen TAPS of recidief TTS gezien vergeleken met 8% TAPS en 5% recidief TTS in de standaardgroep. Baschat e.a.<sup>26</sup> vonden een reductie van TAPS (2,6% vs 4,2%) en recidief TTS (3,9% vs 8,5%) in de Solomongroep vergeleken met de standaardgroep. Tevens vonden zij een hogere overleving in de Solomongroep (68% vs 51%). Het verschil in overleving in beide studies, vergeleken met onze studie kan mogelijk verklaard worden door het retrospectieve design van de twee studies. De verbeterde overleving zou verklaard kunnen worden door de leercurve en ervaring van de operateur met laserbehandeling in het algemeen en niet alleen door het gebruik van de Solomontechniek. Dit type bias werd in onze studie vermeden door het gerandomiseerde design.

Concluderend reduceert de Solomontechniek de incidentie van TAPS en recidief TTS in monochoriale tweelingen die behandeld zijn met lasertherapie voor de behandeling van TTS. Gezien die afwezige nadelige uitkomsten adviseren we de Solomontechniek voor de behandeling van TTS. Aanvullende prospectieve studies en lange termijn neonatale follow-up studies moeten deze resultaten bevestigen. Verder is het belangrijk om patiënten na behandeling van TTS minimaal tweewekelijks echoscopisch te vervolgen, inclusief ACM-Vmaxmetingen aangezien er een kleine kans op TAPS of recidief TTS aanwezig blijft.

## Literatuur

- Lewi, L., J. Jani, I. Blickstein et al. *The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol 2008;199:514-8.
- Senat, M.V., J. Deprest, M. Boulvain et al. *Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome.* N Engl J Med 2004;351:136-44.
- Roby, R., L. Lewi, L.J. Salomon et al. *Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome.* Am J Obstet Gynecol 2006;194:796-803.
- Lopriore, E., F. Slaghekke, J.M. Middeldorp et al. *Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences.* Am J Obstet Gynecol 2009;201:66-4.
- Hack, K.E., J.B. Derks, S.G. Elias et al. *Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study.* BJOG 2008;115:58-67.
- Berghella, V. & M. Kaufmann. *Natural history of twin-twin transfusion syndrome.* J Reprod Med 2001;46:480-4.
- Roberts, D., J.P. Neilson, M. Kilby et al. *Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2008;CD002073.
- Valsky, D.V., E. Eixarch, Martinez-Crespo et al. *Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation.* Fetal Diagn Ther 2012;31:30-4.
- Chmait, R.H., E.V. Kontopoulos, L.M. Korst et al. *Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience.* Am J Obstet Gynecol 2011;204:393-6.
- Baud, D., R. Windrim, J. Keunen et al. *Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation.* Am J Obstet Gynecol 2013;208:197.
- van Klink, J.M.M., H.M. Koopman, E.W. van Zwet et al. *Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery.* Am J Obstet Gynecol 2014. Doi: S0002-9378(14)00013-1 [pii];10.1016/j.ajog.2014.01.002
- van Klink, J.M., H.M. Koopman, E.W. van Zwet et al. *Cerebral Injury and Neurodevelopmental Impairment after Amnioreduction versus Laser Surgery in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Fetal Diagn Ther 2013;33:81-9.
- Spruijt, M., S. Steggerda, M. Rath et al. *Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery.* Obstet Gynecol 2012;120:15-20.
- Rossi, A.C., D. Vanderbilt & R.H. Chmait. *Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Obstet Gynecol 2011;118:1145-50.
- Lopriore, E., J.M. Middeldorp, D. Oepkes et al. *Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence.* Placenta 2007;28:47-51.
- Lopriore, E. & D. Oepkes. *Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins.* Semin Fetal Neonatal Med 2008;13:231-8.
- Nakayama, S., K. Ishii, H. Kawaguchi et al. *Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center.* J Obstet Gynaecol Res 2012;38:692-7.
- Gucciardo, L., L. Lewi, P. Vaast et al. *Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective.*

- Prenat Diagn 2010;30:438-42.
19. Slaghekke, F., W.J. Kist, D. Oepkes et al. *Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome*. Fetal Diagn Ther 2010;27:181-90.
  20. Lopriore, E., F. Slaghekke, K.J. Kersbergen et al. *Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence*. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:702-6.
  21. Genova, L., F. Slaghekke, F.J. Klumper et al. *Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient*. Fetal Diagn Ther 2013;34:121-6.
  22. Slaghekke, F., E. Lopriore, L. Lewi et al. *Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: a randomised trial*. Lancet 2014 Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62419-8
  23. Lopriore, E., M. Sueters, J.M. Middeldorp et al. *Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses*. J Pediatr 2005;147:597-602.
  24. Simpson, L.L., *Twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol 2013;208:3-18.
  25. Ruano, R., C. Rodo, J.L. Peiro et al. *Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using 'Solomon technique'*. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:434-9.
  26. Baschat, A.A., J. Barber, N. Pedersen, et al. *Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol 2013;209:234-8.
  27. Heinze, G. & M.A. Schemper, *A solution to the problem of separation in logistic regression*. Stat Med 2002;21:2409-19.

### Samenvatting

Om het aantal rest-anastomosen en daarbij horende complicaties zoals TAPS en recidief TTS te verminderen werd een nieuwe lasertechniek geïntroduceerd, de Solomontechniek waarbij de gehele vasculaire equator werd gecoaguleerd. In een internationale multicenter-gerandomiseerde studie werd de Solomontechniek vergeleken met de standaardtechniek, waarbij alleen anastomosen werden gecoaguleerd. In deze studie vonden we een reductie van de primaire uitkomst (een samengestelde uitkomst bestaande uit een van de volgende: TAPS, recidief TTS, perinatale mortaliteit of ernstige neonatale morbiditeit) van 49% in de standaardgroep naar 34% in de Solomongroep. In de Solomongroep werd een significante reductie van TAPS en recidief TTS gezien van 21% tot 4%. Geen significant verschil werd gezien in ernstige neonatale morbiditeit of mortaliteit. Gezien die afwezige nadelige uitkomsten adviseren we de Solomontechniek voor de behandeling van TTS. Verder is het belangrijk om patiënten na behandeling van TTS minimaal tweewekelijks echoscopisch te vervolgen, inclusief ACM-Vmaxmetingen aangezien er een kleine kans op TAPS of recidief TTS aanwezig blijft.

### Trefwoorden

Tweeling Transfusie Syndroom (TTS), Tweeling Anemie Polycythemia Sequentie (TAPS), Solomon, foetoscopische laserbehandeling

### Summary

To minimize the occurrence of residual anastomoses and their complications, we introduced a modified fetoscopic laser surgery technique called the "Solomon technique", in which the entire vascular equator is coagulated. In an international multicenter randomized controlled trial we compared

the Solomon technique to the standard technique, in which only anastomoses were coagulated. We found a reduction of the primary outcome (composite of the four following items: TAPS, recurrent TTTS, perinatal mortality or severe neonatal morbidity) of 49% in the Solomon group to 34% in the standard group. A significant reduction of TAPS and recurrent TTTS was seen in the Solomon group, 21% versus 4% in the standard group. No statistically significant difference were seen in perinatal mortality and severe neonatal morbidity. Given the absence of any observable adverse effects, we recommend the Solomon technique for the treatment of TTTS. Nevertheless, a small percentage of TAPS and recurrent TTTS were still observed, close monitoring (including serial MCA-PSV measurements) remains necessary until delivery.

### Keywords

Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS), Twin Anemia Polycythemia Sequence (TAPS), Solomon, fetoscopic laser surgery

### Correspondentie

**Dr. F. Slaghekke**  
*Afdeling Verloskunde en Foetale geneeskunde*  
*Leiden Universitair Medisch Centrum*  
 Postbus 9600, 2300 RC, Leiden  
 t 071-5262896  
 f 071- 5266741  
 e f.slaghekke@lumc.nl

### Belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling. Gesubsidieerd door ZonMw. AGIKO-Stipendium, projectnummer: 92003545.