

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32964> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Peeters, Suzanne Hendrika Philomena

Title: Teaching and quality control in fetoscopic surgery

Issue Date: 2015-05-13

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de behandeling van ongeboren kinderen door een kijkoperatie in de baarmoeder; dit noemt men foetoscopische chirurgie. Het tweeling transfusie syndroom, een zeldzame ziekte bij ééneiige tweelingen, is één van de aandoeningen waarvoor deze operatie nodig is. Deze zeldzame ingreep wordt op dit moment uitgevoerd in slechts honderd gespecialiseerde centra wereldwijd, maar zal komende jaren in steeds meer centra worden verricht. Dit proefschrift richt zich daarom op de kwaliteit en het aanleren van deze operatie.

Tweelingen

Ongeveer twee op de honderd zwangerschappen betreft een tweeling. Er bestaan twee soorten tweelingen: een- en twee-eiige. Twee-eiige tweelingen ontstaan na de bevruchting van twee eicellen. Bij twee-eiige tweelingen heeft ieder kind een eigen placenta (moederkoek) en een eigen vruchtzak. Dit wordt een “dichoriale” tweeling genoemd.

Een-eiige tweelingen ontstaan na de bevruchting van één eicel, waarna splitsing in twee embryo's plaatsvindt. Een-eiige tweelingen zijn genetisch identiek. Van de eeneiige tweelingen heeft 30% ook een eigen placenta en vruchtzak (en is dus dichoriaal). Echter de meerderheid (70%) van de eeneiige tweelingen deelt een placenta, waarbij ieder kind een eigen vruchtzak heeft. Dit wordt “monochoriaal (MC) diamniotische” tweeling genoemd. Bij 1% van de eeneiige tweelingen delen de kinderen zowel de placenta als de vruchtzak. Dit heet “monochoriaal monoamniotisch” (MA). Het moment van splitsing na de bevruchting bepaalt of de kinderen placenta en vruchtzak gemeenschappelijk hebben. Vroege splitsing (binnen 3 dagen na bevruchting) leidt tot een dichoriale tweeling, latere splitsing (tussen dag 3 en 9) leidt tot MC diamniotische tweeling en splitsing na dag 9 leidt tot een MA tweeling.

Tweelingen hebben een hogere kans op complicaties dan eenlingen. MC tweelingen hebben op hun beurt weer een hoger risico dan dichoriale tweelingen. Dit verschil wordt met name veroorzaakt door vaatverbindingen op de gemeenschappelijke placenta. Deze vaatverbindingen zijn aanwezig bij vrijwel alle MC tweelingen. Via deze vaatverbindingen zijn de bloedsomlopen van beide kinderen aan elkaar verbonden en kan gedurende elk moment tijdens de zwangerschap en bevalling bloeditwisseling plaatsvinden.

Bij negen van de tien MC tweelingen stroomt even veel bloed van het ene kind naar het andere als andersom. Hiermee is de bloedstroom in balans en ontstaan er meestal geen problemen. Als de bloedstroom tussen beide kinderen echter niet in balans is, ontstaan er complicaties zoals het tweeling transfusie syndroom (TTS).

Tweeling tranfusie syndroom

Bij TTS stroomt meer bloed door de vaatverbindingen van het ene kind (de “donor”) naar de ander (de “recipiënt” of “ontvanger”), dan omgekeerd. Bij de donor ontstaat hierdoor een tekort aan bloed, waardoor hij eerst minder en later helemaal niet meer plast (doordat de nieren al het vocht dat er nog is vasthouden) en daardoor uiteindelijk geen vruchtwater meer heeft. Het vlies van zijn vruchtzak zit dan strak om hem heen. De ontvanger krijgt juist te veel bloed en gaat hij steeds meer plassen. Hij krijgt daardoor te veel vruchtwater in zijn vruchtzak. De grootte van de baarmoeder neemt door dat vele vruchtwater in korte tijd fors toe, waardoor er een grote kans is op vroegtijdige weeën, het breken van de vliezen en vroegtijdige geboorte. Beide kinderen worden in korte tijd ernstig ziek.

Als TTS niet wordt behandeld dan is de sterfte 80-100%. De beste behandeling voor TTS is foetoscopische laser behandeling waarbij de vaatverbindingen tussen de kinderen worden dicht gebrand. Bij deze behandeling wordt tijdens de zwangerschap (via de buik van de moeder) in de baarmoeder een klein instrument met een camera (de foetoscoop) ingebracht waarmee de vaatbindingen kunnen worden opgespoord en één voor één dicht gebrand met laserlicht. Na een succesvolle behandeling zijn de twee bloedsomlopen volledig van elkaar gescheiden.

TTS is zeldzaam en foetoscopische laserbehandeling is complex. Wereldwijd wordt op dit moment de foetoscopische laser behandeling aangeboden in ongeveer 100 gespecialiseerde centra. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is het nationaal verwijscentrum voor invasieve foetale therapie (chirurgische behandelingen van ongeboren kinderen) in Nederland. Sinds 2000 wordt hier de laserbehandeling uitgevoerd. Jaarlijks worden in Leiden 50-70 gevallen van TTS behandeld.

Dit proefschrift richt zich op het in kaart brengen van de laser behandeling voor TTS. In het eerste deel beschrijven we hoe op dit moment de laser behandeling wordt uitgevoerd, hoeveel kinderen overleven na deze behandeling en hoeveel ingrepen een beginnende operateur moet doen voordat de kwaliteit van zorg gelijk is aan die van een ervaren operateur (leercurve).

In het tweede deel beschrijven we een aantal groepen zwangerschappen met TTS waarbij de laser behandeling technisch lastig is, te weten MA zwangerschappen en drielingen.

In het derde deel van dit proefschrift hebben we ons gericht op het ontwikkelen van een gestandaardiseerde training voor deze ingreep en hebben deze getest op een simulator.

Leercurve en huidige stand van zaken

Recent gepubliceerde studies over TTS laten ondanks de vooruitgang op gebied van de foetale therapie nog steeds een relatief hoog sterftepercentage en vroeggeboortes zien. De publicaties over de resultaten van de laserchirurgie komen vooral van de grote, meest ervaren centra. Het is aannemelijk dat in kleinere of meer recent geopende centra de resultaten minder succesvol zijn. Met de verbeterde economische situatie in een aantal niet-westerse landen zoals China, Brazilië en India zal het aantal centra dat deze ingreep aanbiedt toenemen. Door deze ontwikkelingen is er vraag naar training, evaluatie van leercurven, mentoring en andere vormen van ondersteuning van nieuwe centra.

Een veel gestelde vraag binnen het vakgebied is: Wat is het gewenste aantal procedures dat een individuele operator moet verrichten om de huidige resultaten van de ervaren centra te bereiken en behouden?

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift hebben we de leercurve van de laserbehandeling voor TTS onderzocht. Voor dit onderzoek hebben we de resultaten van vier operators geanalyseerd. Deze studie toont een stijging van de overlevingskansen van de kinderen naarmate de operator meer ervaring heeft. Het aantal procedures dat nodig is om minimaal in 36% van de ingrepen overleving van twee kinderen te bereiken varieerde tussen de 26 en 35 operaties. We vonden slechts minimale variatie in leerprofiel tussen de verschillende operators. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat men de procedure als groep heeft geleerd en betrokkenen hun ervaringen en kennis regelmatig uitwisselden.

Foetoscopische laser behandeling werd 25 jaar geleden voor het eerst uitgevoerd in enkele centra in de Verenigde Staten en Europa. Deze pioniercentra hebben onafhankelijk van elkaar diverse wijzigingen aangebracht in de techniek, waardoor het moeilijk is om de resultaten tussen de centra te vergelijken. In **hoofdstuk 2** hebben we een internationaal vragenlijst onderzoek uitgevoerd om de verschillen in behandelingen tussen centra in kaart te brengen. Dit onderzoek vormt een belangrijke eerste stap in het ontwikkelen van internationale evidence-based richtlijnen voor deze behandeling. Aanzienlijke verschillen

werden gevonden in de karakteristieken van patienten die in aanmerking kwamen voor een behandeling, de gebruikte instrumenten en techniek van de behandeling. Deze verschillen bleken gerelateerd aan het aantal patiënten dat per centrum jaarlijks werd behandeld en geografische omstandigheden van de centra.

In **hoofdstuk 3** geven we een overzicht van de zwangerschapsuitkomsten na laserbehandeling in 25 jaar tijd. Sinds de eerste publicaties over de laser behandeling is de kans op overleving voor beide kinderen significant gestegen van 35% tot 65%, met een constante gemiddelde zwangerschapsduur van 32 weken. Aanpassingen van de lasertechniek hebben deze resultaten waarschijnlijk aanzienlijk beïnvloed. Daarnaast spelen leercurve-effecten en verbeterde vroege neonatale zorg een rol. Dit onderzoek geeft een goed overzicht van de resultaten na behandeling als benchmark voor startende centra.

Gecompliceerde monochoriale zwangerschappen

Sommige MC zwangerschappen zijn gecompliceerder dan andere. Het kan hierbij gaan om monochoriale monoamniotische (MA) zwangerschappen, zwangerschappen waarbij tijdens de behandeling extra complicaties optreden of drielingen waarbij TTS ontstaat. Het is van belang deze subgroepen te herkennen omdat de laserbehandeling in die gevallen technisch lastig kan zijn, of niet als eerste keus behandeling overwogen zou moeten worden.

MA zwangerschappen hebben een nog hoger risico op vroeggeboorte en sterfte dan MC diamniotische zwangerschappen. Een groot deel van de problemen van MA zwangerschappen wordt veroorzaakt doordat de kinderen in één vruchtzak zitten waardoor verstremeling en knopen in de navelstrengen kunnen ontstaan. Omdat MA zwangerschappen weinig voorkomen, zijn er maar weinig onderzoeken gepubliceerd over de uitkomst van deze zwangerschappen met bovendien wisselende gegevens over overleving, complicaties en het nut en mogelijkheid van een behandeling tijdens de zwangerschap. In **hoofdstuk 4** bestudeerden wij de uitkomsten van MA zwangerschappen die in aanmerking kwamen voor een operatie voor de geboorte. Redenen voor operaties waren TTS, andere aandoeningen gerelateerd aan gemeenschappelijke vaatverbindingen, ernstige aangeboren afwijkingen bij één van de twee kinderen of het verzoek tot “selectieve reductie” om risico’s voor het andere kind te verminderen. In deze studie beschreven wij de mogelijke behandelopties en zwangerschapsuitkomst. Wij concludeerden dat mits de gecompliceerde procedures worden uitgevoerd in gespecialiseerde foetale

behandelingscentra, deze kunnen leiden tot goede zwangerschapsuitkomsten. Wanneer de behandeling erop gericht is om één kind te laten overleven (omdat de andere afwijkingen heeft die niet met het leven verenigbaar zijn) dan blijkt het helemaal doornemen van de navelstreng (in plaats van alleen maar afsluiten van de navelstreng van het aangedane kind) de beste behandeloptie. Hiermee zou verstrengeling kunnen worden voorkomen.

Laserbehandeling is een invasieve procedure die als zodanig ook de nodige risico's met zich meebrengt. Eén van deze risico's is onbedoelde perforatie van de vliezen (het tussenschot) tussen de twee kinderen. De kinderen, die eerst ieder in hun eigen vruchtzak zaten, komen als gevolg van deze complicatie in één vruchtzak te zitten. Hierbij zouden dezelfde problemen kunnen optreden als bij kinderen die in aanleg al in dezelfde vruchtzak zitten (MA tweelingen).

Als het vermoeden bestaat van een perforatie van het tussenschot wordt de zwangerschap intensiever gecontroleerd, en wordt, wanneer de kinderen de levensvatbare grens hebben bereikt, de moeder soms opgenomen in het ziekenhuis om de conditie van de kinderen te kunnen monitoren. Vervolgens wordt een geplande keizersnede afgesproken bij een zwangerschapsduur van 32-34 weken om problemen ten gevolge van de verstrengeling te voorkomen.

In **hoofdstuk 5** wordt gerapporteerd over hoe vaak perforatie van het tussenschot voorkomt na laserbehandeling voor TTS en vergeleken we het beleid en de zwangerschapsuitkomsten van de groep met deze complicatie met de tweelingen die een intact tussenschot hadden. In 20% van de behandelde zwangerschappen werd het tussenschot geperforeerd. Patientten waarbij na de operatie het vermoeden was op een perforatie van het tussenschot bevielden eerder dan wanneer dat niet zo was. Dit was geassocieerd met een laag geboortegewicht en een hogere kans op neonatale problemen, zoals hersenschade. Daarnaast vonden we dat perforatie van het tussenschot eerder optrad wanneer de ingreep technisch lastig was.

Een andere groep waarbij de laserbehandeling moeilijker kan zijn betreft de drielingen. Bij de meeste drielingen heeft elk kind een eigen placenta en eigen vruchtzak. Er zijn dan geen vaatverbindingen en de bloedsomlopen zijn niet aan elkaar verbonden. Wanneer er sprake is van een drielingzwangerschap waarbij twee of drie kinderen één placenta delen, kan TTS optreden. Vaak is het zo dat de drieling bestaat uit een tweeling, met een gedeelde placenta en een afzonderlijk kind met een eigen placenta en vruchtzak.

(“dichoriale drieling”) Hierbij zijn alleen de bloedsomlopen van de tweeling met elkaar verbonden. In zeldzame gevallen delen de drie kinderen samen één placenta en zijn de bloedsomlopen van alle drie de kinderen met elkaar verbonden (“monochoriale drieling”).

In **hoofdstuk 6** analyseerden we de zwangerschapsuitkomsten van dichoriale en monochoriale drielingen met TTS in de laatste twee decennia. De kans op sterfte en complicaties na geboorte was significant hoger bij monochoriale drielingen vergeleken met dichoriale drielingen. Monochoriale drielingen werden ook veel eerder geboren. Wij toonden aan dat de resultaten van dichoriale drielingen niet veel verschilt van de tweelingen, mist de behandeling wordt uitgevoerd door ervaren operateurs. Voor dichoriale drielingen met TTS is laser een goede behandeling.

Training van laser behandeling

Laserbehandeling voor TTS is een zeldzame en complexe ingreep waarvoor geen gestandaardiseerde opleiding bestaat. Om deze reden is het laatste deel van dit proefschrift gewijd aan de ontwikkeling van een training curriculum voor deze procedure. Dit onderdeel kreeg de naam SILICONE (SIMulator for Laser therapy and Identification of Critical steps of Operation: New Education program) en bestond uit drie delen:

Deel 1: Ontwikkeling van een evaluatie-instrument en definiëren van de kritieke stappen van de foetoscopische laser behandeling.

Deel 2: Validatie van dit instrument met behulp van een siliconen simulator.

Deel 3: Validatie van een trainingscurriculum op basis van het instrument.

Een eerste stap op weg naar een opleidingscurriculum was het bepalen van de verschillende onderdelen die zouden moeten worden geleerd en beoordeeld. In **hoofdstuk 7** wordt gebruik gemaakt van de Delphi-methodiek om expert consensus te bereiken over de stappen die essentieel zijn bij het uitvoeren van laser behandeling voor TTS. Voor deze studie vroegen we de meerderheid van de foetale chirurgen wereldwijd om via een anonieme vragenlijst te beoordelen welke stappen naar hun mening essentieel zijn en deze te voorzien van commentaar. De antwoorden van de experts werden net zo lang aan de respondenten terugspeeld tot iedereen het eens was. Het eindproduct was een lijst van de deelstappen die essentieel worden geacht voor de behandeling. Daarna werden deze stappen gerangschikt in volgorde van belangrijkheid. Hiermee werd een evaluatieinstrument opgesteld dat gebruikt kan worden om een operateur te kunnen beoordelen die de laserbehandeling uitvoert.

In het tweede deel van het project (**hoofdstuk 8**) onderzochten we de betrouwbaarheid en validiteit van het instrument bij het meten van prestaties tijdens het doen van de laserbehandeling. Hiervoor ontwikkelden we een siliconen simulator waarin levensecht de laserbehandeling voor TTS kon worden nagebootst. We vroegen vrijwillers een laserprocedure uit te voeren op de simulator. Deze vrijwillers waren experts en beginners en zij kregen dezelfde opdracht. De opdracht werd beoordeeld door twee onafhankelijke waarnemers met behulp van het evaluatieinstrument. De scores van de waarnemers kwamen goed overeen zodat een goede inter-beoordelaar betrouwbaarheid is aangetoond. Daarnaast maakte het evaluatie-instrument effectief onderscheid tussen prestaties van experts en beginners.

In het laatste onderdeel van het project (**hoofdstuk 9**) analyseerden we of trainen aan de hand van de lijst met stappen op de simulator zou leiden tot betere prestaties. Opnieuw maakte we gebruik van vrijwillers die allen een opdracht uitvoerden op de simulator. Alle deelnemers kregen dezelfde opdracht met gelijke instructie (pre-test). Experts voerden de opdracht één keer uit om het expert-niveau te bepalen. Alle beginners voerden de opdracht twee keer uit. Voor dit onderzoek stelden we ad random twee groepen samen: een groep met beginners die voorafgaand aan de tweede opdracht een training zou krijgen en een groep dit geen training kreeg.

De beginners die hadden geloot voor de training, kregen een training onder leiding van een expert gebaseerd op het instrument uit hoofdstuk 7. Zij mochten ook oefenen op de simulator. De andere groep kreeg geen training. Alle beginners voerden daarna nog een opdracht uit op de simulator (post-test). De prestaties werden door twee onafhankelijke waarnemers beoordeeld. De getrainde beginners presteerden significant beter dan de ongetrainde beginners en benaderden het niveau van de experts na het uitvoeren van de tweede opdracht. Deze studie toont aan dat trainen van operators aan de hand van een lijst met essentiële stappen en een simulator leidt tot een significante verbetering van de resultaten van de laserbehandeling.

