



ANTENATAL – próba oceny skuteczności oceny terapii wewnątrzmacicznej uropatii zaporowej – prezentacja założeń programu i wyniki rocznej rekrutacji.

Marcin Tkaczyk, Małgorzata Stańczyk¹, Justyna Wojtera², Krzysztof Szaflik², Jerzy Guzowski³,
Tomasz Talar⁴, Dariusz Olejniczak⁵, Joost Schanstra⁶ w imieniu zespołu ANTENATAL

Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii ICZMP w Łodzi

Wprowadzenie

Interwencje prenatalne w zakresie wad wrodzonych płodu to postęp ostatnich 20 lat medycyny.

Wśród interwencji prenatalnych w zakresie usuwania wady układu moczowego lub łagodzenia jej konsekwencji podejmuje się obecnie próby:

1. zakładania połączenia „shuntu” pęcherzowo-owodniowego
2. podawania sztucznych wód płodowych
3. leczenia przeszkody podpęcherzowej metodą fetoskopową i laserowego wycięcia zastawek cewki tylnej

Nie opublikowano dotychczas badania opartego na zasadach medycyny opartej na faktach, które dałoby wiążącą odpowiedź, czy interwencje prenatalne mają znaczenie dla przeżycia dziecka w okresie niemowlęcym.

Jedynе wieloośrodkowe (randomizowane) badanie PLUTO zostało przerwane z powodu niedostatecznej rekrutacji.

Dotychczas używane wskaźniki powodzenia terapii wewnątrzmaciczej.

- Stężenie sodu w moczu powyżej 100 mmol/l,
- Stężenie chlorków w moczu powyżej 90 mmol/l
- Osmolarność moczu > 210 miliosmoli
- Stężenie beta 2-mikroglobuliny powyżej 13 mg/l.
- Osłabienie przepływów w tętnicach nerkowych
- Małowodzie
- Zaburzenia echogeniczności nerek
- Nerki wielotorbielowate/dysplastyczne



Wykonywane jedno lub kilkakrotnie przed 24-26 hbd.

Nie miały jednak badań randomizowanych i prospektywnych.



Cel badania

Walidacja wykorzystywania analizy peptydomu moczu płodów z PUV do prognozowania poporodowej czynności nerek.

Ustalenie czy prognoza dotycząca poporodowej czynności nerek oparta na analizie peptydomu jest modyfikowana przez terapię opartą o lokalną praktykę kliniczną (shunt pęcherzowo-owodniowy lub laserowa ablacja zastawki).

Porównanie dokładności diagnostycznej wskaźnika predykcyjnego opartego o analizę peptydomu względem obecnie używanych metod analizy moczu płodu oraz wyniku badania usg.

Ustalenie, czy przewidywania oparte na analizie peptydomu są powtarzalne.



Grupa badawcza

Institut national de la santé et de la recherche médicale	J. P. Schanstra	France
Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	S. Decramer	France
Katholieke Universiteit Leuven	E. Levchenko	Belgium
University of Birmingham	K. Morris	UK
Universitätsklinikum Heidelberg	F. Schaefer	Germany
Faculty of Medicine, University of Belgrade	Z. D. Krstić	Serbia
FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	N. Persico	Italy
Institut Català de la Salut (Hospital Universitari Vall d'Hebron)	G. Ariceta	Spain
Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute	M. Tkaczyk	Poland
Stichting Katholieke Universiteit	W.F.J. Feitz	Netherlands
Les Hopitaux Universitaires de Geneve	P. Parvex	Switzerland
Istanbul Faculty of Medicine	A. Yilmaz	Turkey
Leiden University Medical Center	C. van Kooten	Netherlands
University College London	P. Winyard	UK



Grupa badana - kryteria

Kryteria włączenia:

- płód męski, ciąża pojedyncza z pęcherzem olbrzymim spowodowanym anomaliami układu moczowego z lub bez hiperechogenicznego, dysplastycznego miąższu nerek;
- potwierdzenie w drugim USG (w ciągu 2 tygodni od rozpoznania);
- pisemna zgoda;
- w przypadku interwencji, zgodnie z miejscową praktyką kliniczną, powinna mieć ona miejsce przed 26 tygodniem ciąży.

Kryteria wykluczenia:

- dodatkowe anomalie chromosomalne lub strukturalne;
- odmowa udziału w badaniu.

Kwalifikacja do badania nie będzie wpływała na opiekę zaoferowaną matkom w ośrodku.



Metodyka – ocena postnatalna

U każdego żywo urodzonego noworodka przed D4, lub w przypadku przedwczesnego porodu - w ciągu pierwszego miesiąca: USG nerek i ureterocystografia.

Potwierdzenie obecności zastawki, a w przypadku potwierdzenia- endoskopowa resekcja przeszkody.

W przypadku laserowej ablacji zastawki w życiu prenatalnym wymagane jest potwierdzenie prawidłowego usunięcia przeszkody. Jeśli obserwuje się niewystarczający efekt zabiegu *in utero*, zastawkę należy usunąć endoskopowo.

W przypadku niepotwierdzenia diagnozy prenatalnej - wyłączenie pacjenta z badania.

W przypadku przerwania ciąży lub śmierci noworodka obecność PUV zostanie potwierdzona anatomopatologicznie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym jest przeżycie roku przez pacjenta/zachowana funkcja nerek (zgon/konieczność dializ). Drugorzędowym punktem końcowym jest funkcja nerek w 4 dobie, 6 i 12 miesiącu życia.

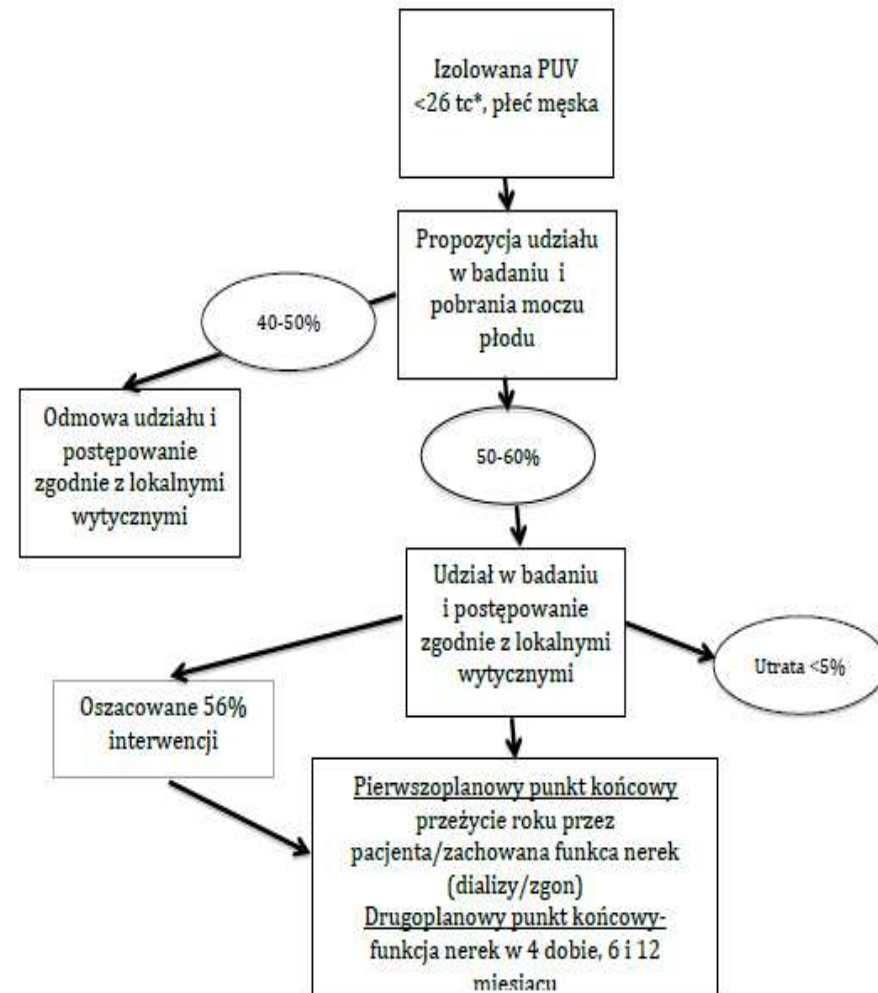


Schemat badania

Szacunkowa grupa – 400 ciąż

Teren: Europa

Łódź – badanie pilotażowe

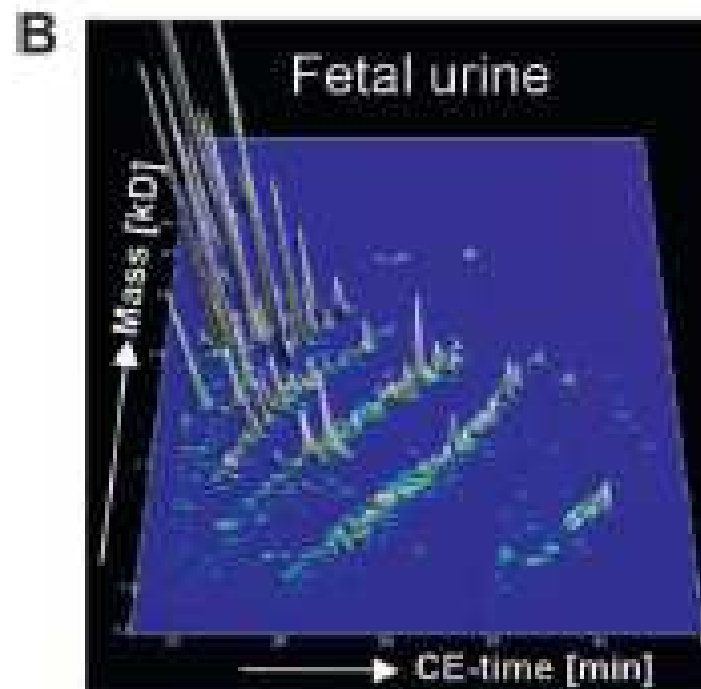
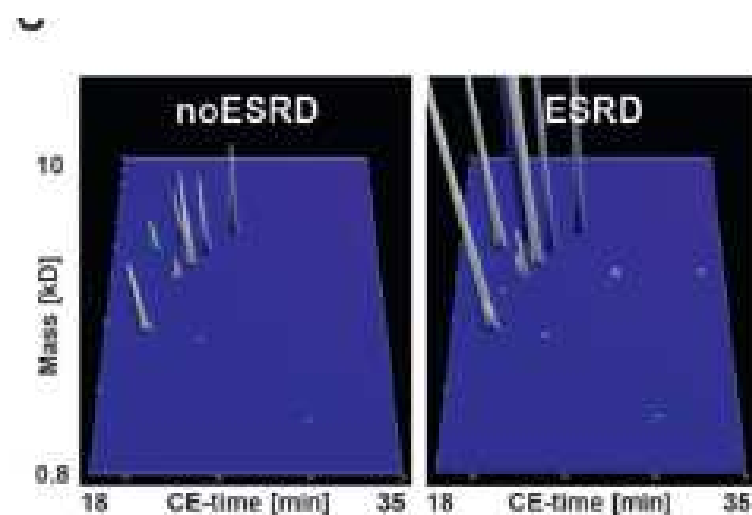


Analiza peptydomu i inne wskaźniki prognostyczne

Stężenie sodu i chlorków w moczu płodu

Stężenie beta2-mikroglobuliny

Stężenia peptydów metodą spektrometrii mas.



Wyniki – grupa badana

Od dnia rozpoczęcia badania do IV 2017 włączono 29 płodów średnio w 2 ciąży (1-5).

W rodzinie nie było dzieci z wadami układu moczowego.

Badanie kwalifikujące do interwencji wykonywano w 19 hbd (13-28 hbd).

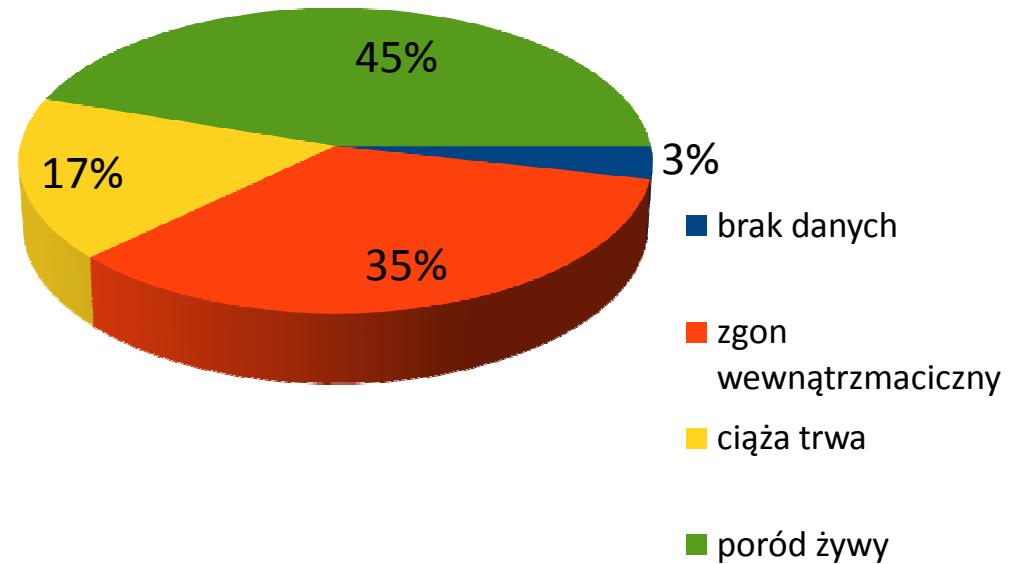
Amnioinfuzja – 8 ciąż.

AFI (indeks płynu owodniowego) – 8 (0-21) – 3 centyl 8.5 w tym okresie ciąży.

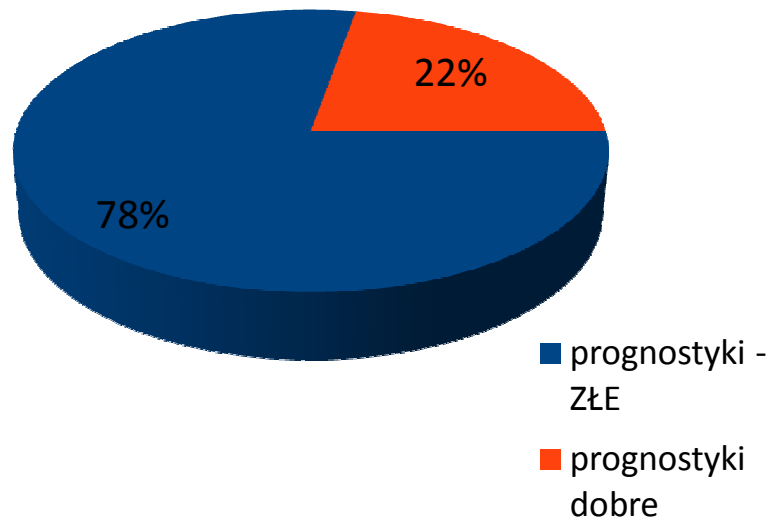


Wyniki

rokowanie położnicze - poród żywy



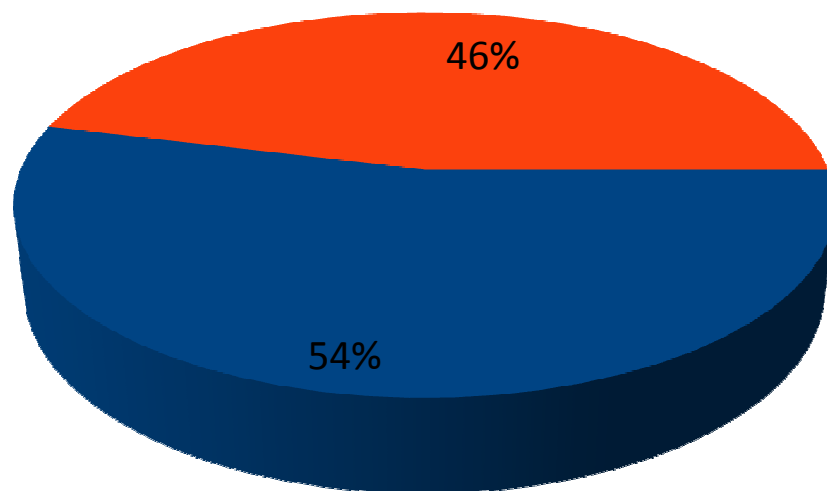
klasyczne wskaźniki
prognostyczne



Wyniki – grupa żywo urodzeni - 13

Rozwiązanie:	cięcie cesarskie	APGAR	8 (6-10)
Wiek ciążowy:	35 hbd (33-38)		
Masa urodzeniowa:	2780g (1490-4400)		

klasyczne wskaźniki prognostyczne



■ prognostyki - ZłE
■ prognostyki dobre



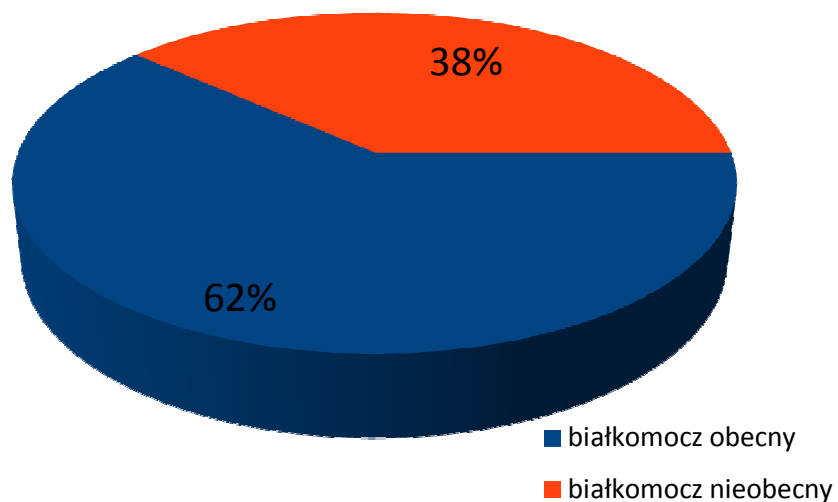
Żywo urodzeni – n = 13

Czynność nerek w 4 dobie życia: eGFR – 7-16 ml/min/1,73 BSA (N:26-35)

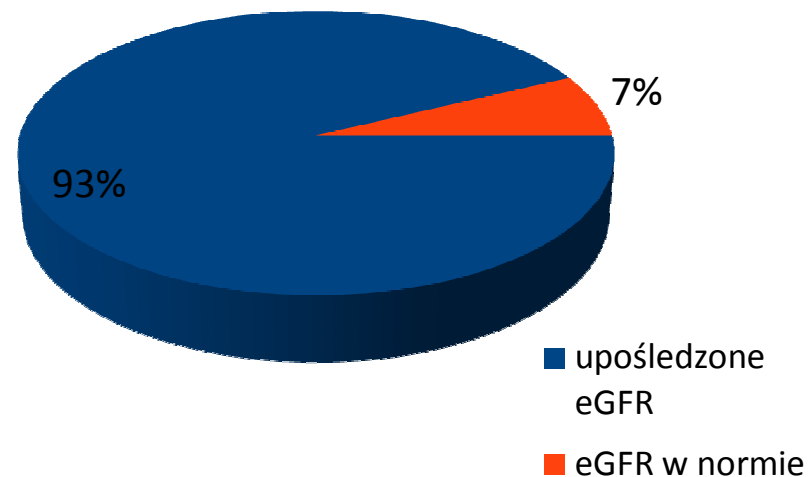
Stężenie mocznika: 66 mg/dl (10-131)

Diureza: 3-10 ml/kg/godzinę

białkomocz w 4 dobie życia



upośledzenie czynności nerek w 30 d.życia



Wnioski

Ponad 30% ciąż z interwencją prenatalną w postaci shuntu pęcherzowo-owodniowego kończy się niekorzystnie.

Dzieci rodzące się żywo po skutecznej interwencji prenatalnej wykazują wskaźniki uszkodzenia nerek pod postacią obniżenia GFR oraz białkomoczu.

Wystąpienie wady pod postacią uropatii zaporowej, mimo dostępności technik interwencji prenatalnych, obarczone jest wysokim ryzykiem niekorzystnego przebiegu ciąży i upośledzenia czynności nerek u noworodka.

