

# Ocena skuteczności endoskopowego ostrzykiwania ujść moczowodów kopolimerem kwasu hialuronowego i dekstranomeru w porównaniu z przewlekłym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych w leczeniu odpływów pęcherzowo-moczowodowych u dzieci

## Wprowadzenie

Częstymi powikłaniami odpływów pęcherzowo-moczowodowych (OPM) u dzieci są odmiedniczkowe zapalenia nerek, które w konsekwencji mogą doprowadzić do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Wczesne rozpoznanie OPM u dzieci i profilaktyka zakażeń układu moczowego są zatem niezwykle istotnym zagadnieniem. Jedną z metod leczenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych jest endoskopowe ostrzykiwanie ujścia moczowodów. W przeszłości w tym celu stosowano między innymi kolagen zwierzęcy, silikon i politetrafluoroetylen (teflon). Ich stosowanie związane jednak było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań. W ostatnich latach w Szwecji opracowano nową substancję - kopolimer kwasu hialuronowego i dekstranomeru. Wyniki badań doświadczalnych i pierwsze opisy przypadków wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego kopolimeru w endoskopowym leczeniu OPM u dzieci.

## Pytanie kliniczne

Jaka jest skuteczność i bezpieczeństwo endoskopowego ostrzykiwania ujść moczowodów kopolimerem kwasu hialuronowego i dekstranomeru w porównaniu z przewlekłym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych w leczeniu odpływów pęcherzowo-moczowodowych u dzieci?

## Metodyka

badanie z randomizacją przeprowadzone metodą otwartej próby, analiza ITT.

## Lokalizacja

szpital uniwersytecki we Włoszech

## Dobór pacjentów

Badaniem objęto 61 dzieci >1. roku życia, u których na podstawie wyników przynajmniej 2 badań cystourethrograficznych wykonanych w odstępie co najmniej 6 miesięcy rozpoznano OPM II-IV stopnia. Przyjęto następujące kryteria wykluczające dziecko z badania: (1) obecność uchyłku Hutha; (2) podwójny moczowód; (3) pęcherz neurogeny; (4) czynne zakażenie układu moczowego.

## Opis interwencji

Dzieci losowo zakwalifikowano (w stosunku 2:1) do jednej z 2 grup, w których: (1) wykonano endoskopowe ostrzykiwanie ujścia moczowodów kopolimerem kwasu hialuronowego i dekstranomeru (preparat Deflux; grupa eksperymentalna; n = 40); (2)

podawano przez 12 miesięcy chemioterapeutyki lub antybiotyki (grupa kontrolna; n = 21). U dzieci z grupy eksperymentalnej po 3 miesiącach od wykonania zabiegu wykonywano kontrolną cystourethrografię mikcyjną i jeżeli stwierdzono utrzymywanie się OPM II-IV stopnia, powtarzano endoskopowe ostrzykiwanie moczowodów.

### Punkty końcowe

ustąpienie OPM lub OPM I stopnia w badaniu cystourethrograficznym wykonanym 12 miesięcy po rozpoczęciu badania (pierwotny punkt końcowy), działania niepożądane.

### Wyniki

Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku (śr. 4,1 a<sub>3</sub> vs 3,8 a<sub>2,7</sub> lat) oraz liczby dziewcząt i chłopców. Czynność pęcherza moczowego, wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej i stężenie kreatyniny w surowicy także były podobne w obu grupach. Odpływy pęcherzowo-moczowodowe III-IV stopnia rozpoznano u 63% chorych z grupy eksperymentalnej i tylko u 39% badanych z grupy kontrolnej (p = 0,1).

Spośród 61 chorych cystourethrografię mikcyjną 12 miesięcy po rozpoczęciu badania wykonano u 52 (85%) dzieci, w tym u 31 (77%) z grupy eksperymentalnej oraz 21 (100%) z grupy kontrolnej. Jeden chory z grupy eksperymentalnej wycofał zgodę na udział w badaniu przed wykonaniem zabiegu endoskopowego. Spośród 39 chorych, u których wykonano zabieg endoskopowego ostrzyknięcia moczowodów, u 11 (28,2%) dzieci stwierdzono utrzymywanie się nasilonych odpływów pęcherzowo-moczowodowych 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Wykonano u nich drugi zabieg, a po kolejnych 3 miesiącach powtórzono cystourethrografię mikcyjną. U 8 chorych (72,7% poddanych powtórnemu zabiegowi) nadal stwierdzono nasilone odpływy pęcherzowo-moczowodowe - nie powtarzano u nich cystourethrografii, a w końcowej analizie zakwalifikowano jako niepowodzenie leczenia.

Ustąpienie OPM lub OPM I stopnia 12 miesięcy po rozpoczęciu badania stwierdzono u 69% dzieci z grupy eksperymentalnej i 38% dzieci z grupy kontrolnej (RBI: 81%; 95% CI: 9-243%; NNT: 4; 95% CI: 2-22). U 3 (11%) z 28 dzieci, u których OPM ustąpiły 3 miesiące po zabiegu endoskopowym, zaobserwowano nawrót objawów 12 miesięcy po zabiegu. U pozostałych 25 dzieci (64% leczonych endoskopowo) jednorazowe ostrzyknięcie ujść moczowodów było skuteczną metodą leczenia.

Nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic występowania działań niepożądanych. W grupie eksperymentalnej nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych, a w grupie kontrolnej 1 dziecko wymagało leczenia szpitalnego z powodu utrzymującej się gorączki, która była nie związana ze stosowanym leczeniem. W obu grupach wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz stężenie kreatyniny w surowicy po zakończeniu badania nie różniły się istotnie statystycznie od wartości obserwowanych przed rozpoczęciem badania. W czasie badania u 6 dzieci rozpoznano 9 epizodów zakażenia układu moczowego - wszystkie wystąpiły u chorych z grupy eksperymentalnej, choć różnica nie była istotna statystycznie.

### Wniosek

Endoskopowe ostrzykiwanie ujścia moczowodów kopolimerem kwasu hialuronowego i dekstranomeru w porównaniu z przewlekłym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych było skuteczniejszą metodą leczenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych u dzieci.

#### Komentarz

Odpływ pęcherzowo-moczowodowy jest jedną z najczęstszych patologii układu moczowo-płciowego u dzieci, z którą styka się pediatra, nefrolog dziecięcy i urolog. Etiopatogeneza odpływów stale jest dyskutowana, uzupełniana i nadal nie do końca poznana. Wiadomo, że nie jest jednorodna lecz wieloczynnikowa - od genetycznych uwarunkowań poprzez anatomiczne zaburzenia rozwojowe trójkąta pęcherza, dysfunkcje neurogenne i przeszkodowe wady w obrębie cewki moczowej. Piśmiennictwo dotyczące odpływów, a zwłaszcza sposobów leczenia, jest obszerne i niebywale zróżnicowane. Od lansowania bardzo zachowawczego leczenia, do agresywnego postępowania, w którym proponuje się operacyjne leczenie odpływów u noworodków.

Endoskopowe leczenie odpływów ostrzykiwaniem ujść moczowodowych rozpoczął austriacki urolog Matouschek w 1981 roku, a rozpropagowali ją Puri i O'Donnel jako sting procedure. Bardzo szybko metoda ta zajęła poczesne miejsce pomiędzy leczeniem zachowawczym a operacyjnym. Stosowana jest obecnie bardzo szeroko w Europie, a rzadziej w USA.

Podstawowymi problemami związanymi z jej zastosowaniem są:

- (1) właściwa kwalifikacja chorych;
- (2) użycie odpowiedniego materiału, który powinien być łatwy w stosowaniu i biologicznie bezpieczny. W wielkim skrócie należy powiedzieć, że na podstawie badań Birmingham Relux Study Group ustalono, że odpływy I i II stopnia powinny być leczone zachowawczo, zaś IV i V stopnia operacyjnie. Dyskusyjny pozostaje III stopień, który najbardziej kwalifikuje się do leczenia ostrzykiwaniem.

Teflon ( politetrafluoroetylen) jest obecnie bardzo często stosowany. Poza zaletami, jakimi są łatwość podawania oraz brak reakcji immunologicznych, jest jednak krytykowany ze względu na podatność na biodegradację (ulega fagocytozie przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego), tendencję do przemieszczania się poza pęcherz moczowy i tworzenia ziarniniaków (granuloma). Jakkolwiek nie opisano klinicznych chorób związanych z jego stosowaniem, możliwość przemieszczania się i tworzenie ziarniniaków zmniejsza jego wartość.

Kolagen (Zyplast, Zyderm) jest od dawna stosowanym w chirurgii plastycznej i kosmetycznej naturalnym materiałem tkankowym. Mankamentem tego materiału także jest wchłanianie, przez co odległe wyniki nie są zadawalające. W kilku ośrodkach w Polsce ostrzykiwanie ujść moczowodowych dokonuje się za pomocą własnej krwi chorego, ale odległe wyniki nie są dokładnie znane. Należy również wspomnieć o silikonowym preparacie, który uzyskał bardzo pozytywną opinię w North American Clinical Report.

Kopolimer kwasu hialuronowego i dekstranomeru (nazwa handlowa: Deflux) ma bardzo pozytywne parametry: jest materiałem o większych wymiarach cząsteczki, w związku z czym nie może przemieszczać się poza miejsce, gdzie został wstrzyknięty; jest także biologicznie obojętny, dlatego nie powoduje reakcji alergicznych ani immunologicznych. Pomimo że ulega biodegradacji, nie zmniejsza objętości, ponieważ fibroblasty, wrastając pomiędzy mikroprzestrzenie materiału, wytwarzają kolagen, tworząc endogenną tkankę. Przedstawione

w komentowanym artykule cechy materiału są bardzo zachęcające. Ukazuje się coraz więcej doniesień na temat jego stosowania. Niestety jest bardzo drogi, przez co w Polsce jest rzadko używany.

Obliczenia statystyczne wykonano bardzo sumiennie, ale z metodologicznego punktu w 08/17/2008 18:31 idzenia trudno je zaakceptować, ponieważ leczone dzieci nie stanowiły jednorodnej grupy. Według zaleceń wspomnianego powyżej Birmingham Study Group refluks I i II stopnia należy leczyć zachowawczo, zaś IV i V stopnia - operacyjnie. Wspólna ocena wyników leczenia odpływów II-IV stopnia budzi natomiast pewne zastrzeżenia, chociaż nie zmienia to faktu, że w grupie, w której stosowano ostrzykiwanie, uzyskano lepsze wyniki niż w grupie dzieci leczonych zachowawczo. Okres obserwacji nie jest jednak wystarczająco długi, a liczba leczonych chorych jest jeszcze zbyt mała, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski.

Reasumując, należy powiedzieć, że endoskopowe ostrzykiwanie ujść moczowodowych jest dobrym sposobem leczenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych w odpowiednio dobranych przypadkach. Biologiczne i technologiczne cechy zastosowanego materiału nie budzą zastrzeżeń i należy dążyć do tego, aby był on szerzej stosowany w naszym kraju.