

Monika Pendraszewska

Długoterminowa ocena wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po przeszczepieniu nerki

Streszczenie

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) oraz jej krańcowe stadium - schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) stanowią poważne wyzwanie zdrowotne na całym świecie, zarówno z punktu widzenia zdrowia publicznego, jak i opieki klinicznej. Wraz z rosnącą liczbą pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej, transplantacja nerki (KTx, (*ang. kidney transplantation*)) stała się uznanym i preferowanym sposobem leczenia ESRD. Dzięki znaczącej poprawie przeżywalności, jakości życia oraz kosztowo-efektywności, KTx jest dziś złotym standardem leczenia w porównaniu z długoterminową dializoterapią. Postęp w zakresie chirurgii transplantacyjnej, immunosupresji oraz opieki pooperacyjnej sprawił, że KTx z powodzeniem przeprowadza się zarówno od dawców żywych, jak i zmarłych. Mimo to transplantacja niesie ze sobą szereg wyzwań klinicznych i etycznych. Kluczowymi problemami pozostają: ograniczona dostępność narządów, ryzyko odrzutu, infekcje, nowotwory związane z immunosupresją oraz długofalowe powikłania metaboliczne.

Postęp w dziedzinie transplantologii oraz farmakoterapii immunosupresyjnej na przestrzeni ostatnich dekad znacząco zwiększył przeżywalność pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych. Wraz z poprawą jakości życia tych pacjentów rośnie również liczba kobiet w wieku rozrodczym decydujących się na macierzyństwo po transplantacji. Ciąża u pacjentek po przeszczepieniu narządów stanowi jednak szczególne wyzwanie kliniczne - zarówno z punktu widzenia ryzyka powikłań położniczych, jak i potencjalnego wpływu na funkcjonowanie przeszczepionego narządu. Wyniki badań dostępne w literaturze wskazują, że chociaż ciąża po przeszczepieniu może zakończyć się pomyślnie, wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu oraz ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. W dłuższej perspektywie istotne jest również monitorowanie funkcji przeszczepu oraz stanu zdrowia matki i dziecka. Nadal brakuje jednak jednoznacznych danych dotyczących odległych rezultatów takich ciąż, szczególnie w kontekście różnych typów przeszczepień,

rodzaju zastosowanej immunosupresji oraz czasu, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była długoterminowa i kompleksowa analiza wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po KTx. Praca miała na celu ocenę wpływu ciąży na stan kliniczny matki, rozwój płodu oraz funkcjonowanie przeszczepionego narządu, ze szczególnym uwzględnieniem:

- porównawczej analizy wyników pacjentek po transplantacji z grupą kontrolną,
- oceny zależności między czasem, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę, a prawidłowym rozwojem płodu,
- wpływu leczenia immunosupresyjnego na przebieg ciąży, przeżycie płodu oraz dalszy rozwój dziecka,
- oceny wpływu ciąży na przeżycie i funkcję przeszczepionego narządu (graftu),
- analizy przygotowania pacjentki do ciąży i jego znaczenia dla jej dalszego przebiegu i wyniku.

Praca obejmowała także analizę hipotezy badawczej zakładającej, że ciąża u biorczyń narządu może wpływać na funkcję graftu, a odpowiednie przygotowanie medyczne i opieka wielospecjalistyczna mogą istotnie poprawiać rokowanie zarówno dla matki, jak i dziecka.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę dokumentacji medycznej pacjentek będących w ciąży po KTx. Analiza została przeprowadzona od stycznia do czerwca 2022 roku i objęła dane pacjentek pozostających pod opieką Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM. Analiza danych dotycząca kobiet po KTx została przeprowadzona od marca do lipca 2021 roku, objęła dane pacjentek będących pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na realizację badań uzyskano pisemną zgodę Kierowników ww. Klinik.

Materiał badawczy obejmował 67 pacjentki będące w ciąży po transplantacji nerki, które zaszły w ciążę w latach 2001-2018.

W celu dokonania analizy porównawczej, utworzono grupę kontrolną liczącą 114 pacjentek, w tym:

- 50 pacjentek w ciąży bez wcześniejszej transplantacji narządu,
- 64 pacjentki po transplantacji nerki, które nie były w ciąży.

Podstawę analizy stanowiła dokumentacja medyczna pacjentek, obejmująca dane dotyczące przebiegu ciąży, wyników porodów, stanu zdrowia matek i noworodków, a także funkcjonowania przeszczepionego narządu (graftu) w okresie okołoporodowym i późniejszym.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej oraz obowiązującymi przepisami prawa. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: AKBE/54/2021)

Wyniki

W badaniu wzięło udział 67 kobiet po transplantacji nerki, które przebyły ciążę (mediana wieku porodu 30 lat, mediana czasu od przeszczepu 6 lat). W całej kohorcie zaobserwowano umiarkowany spadek funkcji nerek między 2018 a 2021 rokiem (mediana $\Delta eGFR$ $-7,4$ mL/min/1,73 m²) oraz niewielki wzrost kreatyniny. Wyjściowy eGFR z 2018 r. był istotnym predyktorem eGFR w 2021 r. ($\beta = 0,69$, $p < 0,001$) i wiązał się z niższym ryzykiem utraty przeszczepu. Wskaźnik utraty przeszczepu po 10 latach wyniósł 9,3%. Wyższe poziomy kreatyniny (przed ciążą, w ciąży i po ciąży) były silnie skorelowane ze zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepu (np. przed ciążą HR = 7,64, $p < 0,001$). W porównaniu z grupą kontrolną kobiety po transplantacji rodziły wcześniej (mediana 36 vs. 39 tyg.), rodziły lżejsze dzieci (mediana 2520 g vs. 3410 g) oraz miały znacznie wyższe odsetki hipotrofii i porodów przedwczesnych. W modelach logistycznych przynależność do grupy KTx była silnym predyktorem hipotrofii (OR 26,7) i porodu przedwczesnego (OR 66), natomiast BMI i PIH nie były istotnymi czynnikami w tych modelach. Wykazano, że lepsza początkowa funkcja

nerkę wiązała się z korzystniejszym rokowaniem przeszczepu, lecz ciąża u biorczyń była związana z wyższym ryzykiem niekorzystnych wyników perinatalnych.

Wnioski

Ciąża u pacjentek po przeszczepieniu nerki jest możliwa i może zakończyć się pomyślnie zarówno dla matki, jak i dziecka, jednak wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych, w tym nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego, wcześniactwa oraz ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu (IUGR). Funkcjonowanie przeszczepionego narządu nie ulega istotnemu pogorszeniu w przebiegu prawidłowo prowadzonej ciąży, pod warunkiem przestrzegania zaleceń lekarskich, odpowiedniego przygotowania pacjentki oraz prowadzenia ciąży przez zespół wielodyscyplinarny. Czas, jaki upłynął od transplantacji nerki do momentu zajścia w ciążę, ma istotne znaczenie dla przebiegu ciąży i rozwoju płodu - najlepsze wyniki obserwuje się u pacjentek, które zaszły w ciążę po co najmniej 1-2 latach od transplantacji. Leczenie immunosupresyjne w ciąży powinno opierać się na schematach uznawanych za względnie bezpieczne (inhibitor kalcyneuryny, azatiopryna, mała dawka glikokortykosteroidu), natomiast leki o udowodnionym ryzyku teratogennym (szczególnie mykofenolan) są przeciwwskazane i wymagają zmiany terapii przed planowanym poczęciem.

Ciąża u biorczyń narządu nie wpływa negatywnie na długoterminowe przeżycie przeszczepu, o ile zachowana jest stabilna funkcja narządu przed ciążą i stosowane jest indywidualnie dostosowane leczenie immunosupresyjne. Odpowiednie przygotowanie pacjentki do ciąży, w tym optymalizacja leczenia immunosupresyjnego, kontrola ciśnienia tętniczego oraz funkcji przeszczepu, istotnie wpływa na poprawę rokowania okołoporodowego oraz ograniczenie ryzyka powikłań.

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają konieczność ścisłego monitorowania biorczyń narządów planujących ciążę oraz prowadzenia ich w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w opiece nad pacjentkami po transplantacji.