

Diagnostika a léčba steroid senzitivního nefrotického syndromu u dětí

doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹, doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.²

¹Pediatrická klinika, 2. LF a FN v Motole, Praha

²Dětská klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Idiopatický steroid senzitivní nefrotický syndrom je nejčastější glomerulopatií dětského věku, která je ve většině případů spojena s dobrou prognózou. U 50 % nemocných dochází ke vzniku častých relapsů nebo k závislosti na kortikoidech. V současné době máme k dispozici několik steroid šetřících léků, které podáváme s cílem navodit trvalou remisi onemocnění a vyhnout se nežádoucím účinkům kortikoidů. V našem přehledovém článku shrnujeme současné poznatky o diagnostice a léčbě steroid senzitivního nefrotického syndromu u dětí.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, relaps, steroid dependentní nefrotický syndrom, steroid senzitivní nefrotický syndrom, steroid šetřící lék.

Diagnosis and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

Idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome is the most common pediatric glomerulopathy. Most of the patients have favorable outcome, however 50% of children suffer from frequently relapsing course or they are steroid dependent. At present, several steroid sparing agents are available, which are administered to induce sustained remission and to prevent steroid side effects. Here, we review current knowledge in diagnostics and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children.

Key words: nephrotic syndrome, relapse, steroid-dependent nephrotic syndrome, steroid-sensitive nephrotic syndrome, steroid-sparing agent.

Úvod

Idiopatický nefrotický syndrom (NS) představuje nejčastější glomerulární onemocnění dětského věku. Postihuje 1,15–16,9/100 000 dětí ročně. Významná proteinurie ($> 1000 \text{ mg/m}^2/24 \text{ hodin}$), hypoalbuminurie ($< 30 \text{ g/l}$) a/nebo současně se manifestující otoky jsou hlavními příznaky tohoto onemocnění (1, 2). Většina dětí s NS (80–90 %) odpoví v průběhu 4–6 týdnů kompletní remisi na léčbu kortikoidy, tito pacienti mají tzv. steroid senzitivní nefrotický syndrom (SSNS). Nicméně velká část z těchto jedinců následně prodělá jeden nebo více relapsů onemocnění, polovina dětí má časté relapsy, či se stanou steroid dependentními (3). Podle věku manifestace

můžeme NS rozdělit na kongenitální (do 3 měsíců), infantilní (3–12 měsíců) a NS dětského věku ($> 1 \text{ rok}$). Mezi hlavní komplikace idiopatického NS patří tromboembolické příhody, infekce, dyslipidemie, či akutní poškození ledvin (1). Posouzení klinického stavu dítěte spolu s laboratorním vyšetřením moči a séra jsou základními diagnostickými kroky. Provádění biopsií ledviny u dětí $> 1 \text{ rok}$ věku se SSNS není obvykle nutné vzhledem k tomu, že výsledek histologického vyšetření není většinou určující pro léčbu ani pro prognózu pacienta (4, 5). Nejčastějším histologickým nálezem u dětí se SSNS je syndrom minimálních změn – minimal change disease (MCD), fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS) nacházíme vzácně-

ji. Léčba SSNS spočívá v podávání imunosupresivní medikace, iniciálně jsou děti léčeny kortikosteroidy. Tato terapie je ale zatížena významnými nežádoucími účinky, takže u pacientů s častými relapsy či u dětí závislých na kortikoidech, u kterých není onemocnění pod kontrolou, podáváme další imunosupresiva, která umožní dávku kortikoidů snížit, či tyto zcela vysadit. V současnosti máme k dispozici i biologickou léčbu pro komplikované formy idiopatického NS. V tomto roce byla pod záštitou Světové společnosti pro dětskou nefrologii – International Pediatric Nephrology Association (IPNA) publikována expertní doporučení pro diagnostiku a léčbu SSNS založená na evidenci. Tímto byla upravena řada



doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Pediatrická klinika, 2. LF a FN v Motole, Praha
jakubzieg@hotmail.com

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(4):230-234

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2023

Tab. 1. Terminologie pojmů vztahujících se k nefrotickému syndromu dle (2)

Termín	Definice
Nefrotická proteinurie	Poměr CB/kreat. ve vzorku moči ≥ 200 mg/mmol, nebo proteinurie ze sběru moči $\geq 1\,000$ mg/m ² /24 hodin, což odpovídá nálezů bílkoviny ve vzorku moči diagnostickým proužkem na 3+ nebo 4+ Pro pacienty > 16 let: > 3,5 g/24 hodin nebo > 3 000 mg/10 mmol kreatininu
Nefrotický syndrom	Nefrotická proteinurie + hypoalbuminemie < 30 g/l nebo přítomnost otoků, pokud sérová hladina albuminu není k dispozici
Kompletní remise	CB/kreat ve vzorku první ranní moči ≤ 20 mg/mmol nebo ve sběru moči za 24 hodin < 100 mg/m ² /den, negativní nález, příp. stopová přítomnost bílkoviny ve vzorku moči diagnostickým proužkem po dobu 3 a více po sobě následujících dní
Parciální remise	CB/kreat ve vzorku první ranní moči nebo ve sběru za 24 hodin > 20 a < 200 mg/mmol a současně sérový albumin ≥ 30 g/l
Steroid senzitivní nefrotický syndrom	Kompletní remise dosažená v průběhu 4 týdnů podávání prednisonu v dávce 60 mg/m ² /den nebo 2 mg/kg/den, maximálně 60 mg/den
Steroid rezistentní nefrotický syndrom	Nedosažení remise v průběhu 4 týdnů od zahájení podávání prednisonu ve standardní dávce
Konfirmační období	Období mezi ukončením 4. a 6. týdnem od zahájení podávání prednisonu u pacientů, kteří do 4 týdnů dosáhli pouze parciální remise
Pacient s pozdní odpovědí na léčbu	Pacient, který dosáhne kompletní remise až v konfirmačním období
Relaps	Nález bílkoviny detekčním proužkem $\geq 3+$ nebo CB/kreat. ve vzorku moči ≥ 200 mg/mmol po dobu 3 po sobě následujících dní
FRNS	≥ 2 relapsy v prvních 6 měsících po manifestaci NS, nebo ≥ 3 relapsů v průběhu 12 měsíců kdykoliv
SDNS	2 relapsy u pacienta se SSNS v průběhu iniciační kortikoidní léčby manifestace NS, při léčbě relapsu, ev. další relaps do 14 dní od ukončení léčby relapsu
Trvalá remise	Remise po dobu alespoň 12 měsíců s/bez léčby
Sekundární steroidní rezistence	Pokud pacient u následného relapsu nedosáhne kompletní remise do 4 týdnů od nasazení prednisonu ve standardní dávce
Komplikovaný relaps	Relaps vyžadující hospitalizaci z jednoho nebo více následujících důvodů: ■ závažné otoky ■ symptomatická hypovolemie nebo akutní poškození ledvin s nutností podání infuze s albuminem ■ trombóza ■ závažná infekce – sepse, peritonitida, pneumonie, flegmóna
Steroidní toxicita	■ nově vzniklá/zhoršující se obezita, hypertenze, hyperglykemie ■ nově vzniklá porucha růstu (růstová rychlost < 25. percentil nebo výška < 3. percentilem) ■ změny chování, psychické obtíže, poruchy spánku ■ cushingoidní rysy, strie, glaukom, katarakta, aseptická kostní nekróza

CB – celková bílkovina, kreat – kreatinin, CB/kreat – poměr celkové bílkoviny ke kreatininu v moči

definic (tabulka 1) i léčebné postupy. V našem přehledovém článku bychom rádi představili současný přístup k dětem se SSNS. Nově se objevuje termín pacient s pozdní odpovědí na léčbu, definice frekventně relabujícího NS zahrnuje i pacienty s ≥ 3 relapsy v průběhu jakéhokoliv 12měsíčního období s cílem minimalizace expozice dětí steroidům (2).

Diagnostika

U všech dětí s otoky závislými na gravitaci by mělo být pomýšeno na diagnózu NS. K vyšetření proteinurie je možné využít ranní vzorek moči nebo vzorek moči ze 24hodinového sběru. V současnosti se preferuje vyšetření indexu celková bílkovina/kreatinin (CB/kreat) ze vzorku první ranní moči, nálezy dobře korelují s proteinurií ze vzorku moči ze 24hodinového sběru. CB/kreat ≥ 200 mg/mmol a proteinurie ≥ 40 mg/m²/hod či $\geq 1\,000$ mg/m²/24 hod odpovídají nefrotické proteinurii. Kompletní laboratorní vyšetření u pacienta s manifestací NS shrnuje tabulka 2. V rámci fyzikálního vyšetření je zapotřebí se zaměřit na posouzení hydratace, rozsahu edémů, kontrolu krevního

tlaku a vyšetření případné lymfadenopatie. Aktivně pátráme po extrarenálních manifestacích NS, mezi které patří např. porucha růstu, dysmorfismus, anomálie očí a genitálu, vyrážka či artritida. V rámci rodinné anamnézy se zajímáme o onemocnění ledvin v rodině, konsangvinitu, případně o extrarenální projevy, které by mohly ukazovat na hereditární NS. Obzvláště u dětí z endemických oblastí se

zaměřujeme na vyšetření specifických infekcí – tuberkulóza, HIV. V rámci iniciačního vyšetření vylučujeme obecné sekundární příčiny (tabulka 3). Biopsie ledvin je u dětí s NS nad 1 rok věku indikována, pokud jsou přítomny atypické známky, jako je makroskopická hematurie, snížená C3 složka komplementu, akutní poškození ledvin nezpůsobené hypovolemií, přetrvávající hypertenze, vyrážka či artritida.

Tab. 2. Základní vstupní laboratorní a zobrazovací vyšetření u dětského pacienta s manifestací nefrotického syndromu

Moč	CB/kreatinin ze vzorku moči, moč chemicky
Krev	Krevní obraz, urea, kreatinin, mineralogram, albumin, krevní obraz, koagulace
Krev – imunologie*	C3, C4, ANA, ANCA, ASLO; před nasazením léčby steroidy zvážit odběr vakcinačních protilátek živých vakcín (varicella, MMR) u neimunizovaných dětí
Ultrazvuk ledvin u všech dětí, rtg plic**	
*u pacientů s makroskopickou hematurií, **při suspekci na lymfom	

Tab. 3. Sekundární příčiny nefrotického syndromu (dle (8))

Infekce	HIV, hepatitida B, C, HIV, CMV, malárie, syfilis, toxoplazmóza, tuberkulóza
Systémová onemocnění	Systémový lupus erytematosus, IgA vaskulitida, diabetes mellitus, amyloidóza
Medikace, návykové látky	Lithium, penicilamin, nesteroidní analgetika, soli zlata, pamidronát, interferon gamma, sirolimus, heroin
Imunologická a alergická onemocnění	Kastelmanova choroba, Kimurova choroba, hmyzí bodnutí, atopie/potravinová alergie
Maligní onemocnění a další	Lymfom, leukemie, srpkovitá anémie, obezita

Dále je provedení biopsie nutné zvážit v případě infantilního nefrotického syndromu při nedostupnosti genetického vyšetření, a také u pacientů nad 12 let věku (2). V populaci s vysokou incidencí glomerulonefritid je renální biopsie indikována i u pacientů s NS a přetrvávající mikroskopickou hematurií s nálezem více než 30 erytrocytů/high power field (HPF) v čerstvé moči (6). Provedení genetického vyšetření je doporučeno u dětí s kongenitálním NS, se steroid rezistentním NS, u pacientů s charakteristickými extrarenálními příznaky a/nebo u jedinců s rodinnou anamnézou ukazující na přítomnost hereditárního NS (7).

Komplexní diagnostika pacientů s kongenitálním NS není předmětem našeho článku. U těchto jedinců je vhodné provedení podrobného fyzikálního vyšetření se zaměřením na extrarenální projevy hereditárního syndromologického NS a dále molekulárně genetické vyšetření. Při přítomnosti atypických známek stejně jako u NS dětského věku se doporučuje provést biopsii ledviny (9). U dětí s infantilním NS recentní doporučení uvádějí 3 možné postupy (2):

- molekulárně genetické vyšetření, dále při jeho negativitě nasazení prednisonu,
- biopsie ledviny, při nálezu MCD nebo FSGS nasazení prednisonu, v případě nálezu difúzní mezangiální sklerózy doplnění molekulárně genetického vyšetření,
- standardní léčba prednisonem, genetické vyšetření až po zjištění případné rezistence k léčbě.

Léčba manifestace NS

V současné době máme k dispozici dvě srovnatelná léčebná schémata k léčbě manifestace – prvního projevu NS, dávka prednisonu platí i pro prednisolon, který se ale v našich podmínkách nepoužívá:

- Prednison 60 mg/m²/den nebo 2 mg/kg/den (max. 60 mg) v 1 dávce ráno po dobu 4 týdnů denně, následně 40 mg/m²/obden nebo 1,5 mg/kg (max. 40 mg) po dobu 4 týdnů nebo**
- Prednison 60 mg/m²/den nebo 2 mg/kg/den (max. 60 mg) v 1 dávce ráno po dobu 6 týdnů denně, následně 40 mg/m²/obden nebo 1,5 mg/kg (max. 40 mg) po dobu 6 týdnů**

Léčebná schémata s podáváním prednisonu déle než 2–3 měsíce nemají na základě současných poznatků opodstatnění (10). Podávání prednisonu v 1 denní dávce je spojeno s nižší toxicitou a lepší adhezencí k léčbě (11). K monitoraci odpovědi na léčbu a vzniku případného relapsu se vzorek moči vyšetřuje detekčním proužkem nebo přidáním 20% kyseliny sulfosalicylové. Monitorování proteinurie je vhodné denně do remise onemocnění a v případě nálezů bílkoviny ($\geq 1+$) při infekci, horečce, ev. při rozvoji relapsu. V prvním roce od manifestace NS je doporučováno vyšetřovat moč v domácím prostředí na přítomnost proteinurie alespoň 2x týdně (2).

Léčba relapsu NS

- Prednison 60 mg/m²/den nebo 2 mg/kg/den (max. 60 mg) v 1 dávce ráno do dosažení kompletní remise trvající 3 a více po sobě následujících dnů, poté 40 mg/m²/obden nebo 1,5 mg/kg (max. 40 mg) po dobu 4 týdnů**

Doposud nebylo prokázáno, že by denní užívání nízké dávky prednisonu v době akutního respiračního infektu bylo účinné v prevenci rozvoje relapsu (12). Lze zvážit krátkodobé podávání prednisonu denně v této indikaci u dětí, které užívají nízkou dávku prednisonu dlouhodobě a u kterých se v anamnéze vyskytovaly relapsy asociované s infekcí (2).

Léčba frekventně relabujícího NS a steroid dependentního NS

Dlouhodobé podávání nízké dávky prednisonu v denním či obdenním režimu nebo

nasazení steroid šetřícího léku představují hlavní terapeutické možnosti u pacientů s frekventně relabujícím nefrotickým syndromem (FRNS). Obecně je nasazení steroid šetřící medikace indikováno, pokud stávající terapie není účinná v udržení trvalé remise, dále u dětí s komplikovaným relapsem a u pacientů se SDNS (2). Výběr léku ošetřující lékař provádí ve spolupráci s pacientem a jeho rodiči poté, co tyto seznámí s charakteristikou jednotlivých přípravků. K dispozici máme nyní kalcineurinové inhibitory – cyklosporin A (CyA), takrolimus (Tak), dále cyklofosfamid (CFA), levamizol (LEV), mykofenolát mofetil (MMF) a rituximab (RTX). Mezi faktory, které ovlivňují výběr medikace, patří závažnost onemocnění, věk dítěte, komorbidity, nežádoucí účinky, cena a dostupnost léku. Záměna jednoho přípravku za druhý je namístě při nedostatečné účinnosti prvního preparátu. Cílem léčby je udržení dlouhodobé remise s minimem nežádoucích účinků léčby. V případě terapie prednisonem, CyA, Tak, LEV a MMF se doporučuje přerušení léčby u pacienta v dlouhodobé remisi trvající minimálně 12 měsíců. Nežádoucí účinky imunosupresiv užívaných v léčbě SSNS ukazuje tabulka 4.

Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A (CyA) a takrolimus (Tak) jsou často předepisovány pacientům s FRNS/SDNS pro dobrou účinnost v udržení dlouhodobé remise onemocnění. Nemáme k dispozici randomizované kontrolované studie (RCT) srovnávající efekt těchto dvou léků. Nejčastějším důvodem záměny CyA za Tak je nežádoucí kosmetický efekt (13). Nejproblematictější

Tab. 4. Nežádoucí účinky preparátů užívaných v léčbě steroid senzitivního nefrotického syndromu

Lék	Nežádoucí účinky
Prednison	Bolesti hlavy, insomnie, změny nálady, glaukom, katarakta, gastritida, exacerbace vředové choroby žaludku a duodena, svalová slabost, myopatie, aseptická kostní nekróza, porucha růstu, cushingoidní habitus, obezita, hypertenze, dekompenzace diabetu mellitu, hypokalemie, hypokalcemie
Cyklosporin A	Bolesti hlavy, nauzea, hypertenze, tremor, hypertrichóza, hyperplazie gingiv, hypertenze, dyslipidemie, nefrotoxicita, neurotoxicita (PRES)
Takrolimus	Bolesti hlavy, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, hypertenze, neurotoxicita, tremor, zvýšené vypadávání vlasů, insomnie, porucha glukózové tolerance, změny nálady, hypomagnezémie, nefrotoxicita
Cyklofosfamid	Leukopenie, závažné infekce, alopecie, křeče, gonadotoxicita, bolesti břicha, nauzea, průjem, žloutenka, hemoragická cystitida, teratogenita
Levamizol	Artritida, vaskulitický exantém, neutropenie, elevace jaterních transamináz
Mykofenolát mofetil	Nauzea, nechutenství, zvracení, průjem, zácpa, leukopenie, trombocytopenie, bolest hlavy, tremor, zvýšené vypadávání vlasů, insomnie, úzkost, otoky končetin, teratogenita
Rituximab	Infúzní reakce, infekce, hypogamaglobulinémie, neutropenie, dysfunkce myokardu, riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie

nežádoucím účinkem kalcineurinových inhibitorů je nefrotoxicita, riziko jejího vzniku je zvýšené při užívání CyA po dobu > 2 roky, proto se nedoporučuje léčba delší než 2–3 roky, ev. provedení biopsie ledviny k posouzení nefrotoxicitních změn obzvláště při poklesu glomerulární filtrace (14). Mezi další nevýhodu patří poměrně vysoké riziko vzniku relapsu onemocnění po vysazení léčby (15).

- **Cyklosporin A – úvodní dávka: p.o. 3–5 mg/kg/den (max. 250 mg) rozdělená do 2 dávek à 12 hodin, cílová hladina 12 hodin po podání: 60–100 ng/ml**
- **Takrolimus – úvodní dávka: p.o. 0,1–0,2 mg/kg/den (max. 10 mg) rozdělená do 2 dávek à 12 hodin, cílová hladina 12 hodin po podání: 3–7 ng/ml**

Je vhodné podávat co nejnižší dávku kalcineurinových inhibitorů, která ještě udrží onemocnění v remisi. Léky obvykle pacient užívá před jídlem, je nutno brát v potaz interakce s jinými léčivými (tabulka 5).

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid (CFA) je v porovnání s jinými imunosupresivy podáván kratší dobu a jeho efekt přetrvává i po ukončení léčby. Nicméně schopnost tohoto léku udržet plnou remisi onemocnění také významně klesá v čase, účinnost bývá nižší u dětí mladších 3–5,5 roku (16). Lék se nasazuje u pacientů v plné remisi nemoci navozené kortikoidy a podává se dohromady s prednisonem. Byla navržena iniciační dávka prednisonu 40 mg/m² obden s redukcí na 10 mg/m² obden během léčby CFA. Kumulativní dávka CFA by neměla překročit 168 mg/kg vzhledem k riziku gonadotoxicity. Při léčbě je nutné monitorovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem každých 14 dní. Podávání CFA je doporučeno přerušit při leukopenii (< 4 000/μl), neutropenii (< 1 500/μl), či trombocytoopenii (< 50 000/μl). Po úpravě krevního obrazu lze s léčbou CFA znovu pokračovat v nižší dávce. Zásadní je také udržovat dostatečný příjem tekutin jako prevenci rozvoje hemoragické cystitidy (2).

- **Cyklofosfamid – dávka: p.o. 2 mg/kg/den (max. 150 mg) po dobu 12 týdnů nebo 3 mg/kg/den (max. 150 mg) po dobu 8 týdnů**

- **Při nejisté adhezenci k léčbě: cyklofosfamid i.v. 500 mg/m² (max. 1 000 mg) à 1 měsíc po dobu 6 měsíců**

Levamisol

Levamisol (LEV) je antihelmintikum, u kterého lze očekávat lepší efekt v případě dětí s FRNS než u pacientů se SDNS. Problémem je jeho dostupnost v některých zemích. Obvykle se podává spolu s prednisonem po dosažení kompletní remise NS. Recentní RCT prokázala signifikantní efekt LEV ve srovnání s placebem na prevenci vzniku relapsů (2). Mezi hlavní nežádoucí účinky LEV patří vyrážky, leukopenie a elevace jaterních testů, velmi vzácně může dojít k rozvoji ANCA asociované vaskulitidy. Proto je při léčbě LEV nutné monitorovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a jaterní transaminázy každé 3–4 měsíce a titr ANCA protilátek každých 6–12 měsíců.

- **Levamisol – dávka: p.o. 2–2,5 mg/kg obden (max. 150 mg)**

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (MMF) je taktéž velmi účinný v udržení remise NS. Jeho výhodou je absence nefrotoxicity a nežádoucích kosmetických účinků. Při správném dávkování

MMF je jeho efekt srovnatelný s CyA (17). Alternativně lze užít také mykofenolát sodný (MPS), který se vyrábí jako enterosolventní potažená tableta. Vyšetřování hladin kyseliny mykofenolové po 12 hodinách od podání MMF/MPS se obecně nedoporučuje. Expozice MMF se v případě potřeby posuzuje na základě několika odběrů hladiny kyseliny mykofenolové v čase (před podáním – C₀, 60 min. po podání C₁, 120 min. po podání C₂) s následným výpočtem plochy pod křivkou u pacienta v remisi NS. K výpočtu lze použít obě následující rovnice (18, 19):

$$eMPA-AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 \times C_0 + 1,90 \times C_1 + 1,52 \times C_2$$

$$eMPA-AUC = 7,75 + (6,49 \times C_0) + (0,76 \times C_0,5) + (2,43 \times C_2)$$

Cílová hladina: $eMPA-AUC_{0-12} > 50 \text{ mg} \times \text{hod}/l$

Nejčastějšími nežádoucími účinky terapie MMF jsou bolest břicha, nechutenství, průjem, úbytek na váze. Tyto se vyskytují méně často u dětí léčených MPS. Mezi další nežádoucí účinky patří leukopenie, anémie a elevace jaterních transamináz. MMF/MPS je teratogenní, sexuálně aktivní dívky by měly užívat souběžně antikoncepci. Ukončování léčby se

Tab. 5. Nejobvyklejší látky, jež ovlivňují sérové hladiny kalcineurinových inhibitorů (dle (24))

Látky zvyšující sérové hladiny	Látky snižující sérové hladiny
Antibiotika: erytromycin, klaritromycin, ciprofloxacín	Antibiotika: cefalosporin, imipenem, rifampicin, isoniazid
Antimykotika: fluconazol, itraconazol, clotrimazol, ketokonazol, voriconazol, posikonazol	Antikonvulziva: fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
Blokátory kalciového kanálu: verapamil, diltiazem, nifedipin, nicardipin	Potravinové: třezalka
Imunosupresiva: sirolimus	
Další: cimetidin, cisaprid, metoklopramid, teofylin	
Potravinové: grapefruit/džus, granátové jablko, pomelo, sevilský pomeranč, papája	

Tab. 6. Dlouhodobé sledování pacientů se steroid senzitivním nefrotickým syndromem (dle (2))

Lék	Vyšetření	Časový interval
Prednison (nízká dávka)	Váha, výška, krevní tlak	3 měsíce
	Oftalmologické vyšetření	1 rok
Cyklosporin A, takrolimus	Krevní obraz, K, kreatinin, ALT, AST, lipidový metabolismus, kyselina močová (CyA), Mg (Tak), glukóza (Tak), hladiny léků	3 měsíce
Cyklofosfamid	Krevní obraz	2 týdny
Levamisol	Krevní obraz, ALT, AST	3 měsíce
	ANCA protilátky	6 měsíců
Mykofenolát mofetil	Krevní obraz, ALT, AST	3 měsíce
Rituximab	Krevní obraz, ALT, AST, počet CD19 lymfocytů, IgG*	3 měsíce

ANCA protilátky – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů, CyA – cyklosporin A, Tak – akrolimus, K – kalium, Mg – magnezium, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, IgG – imunoglobulin třídy G

*Po prvním roce léčby kontrola v intervalu 12 měsíců

doporučuje obvykle postupně, ideálně v průběhu 3–6 měsíců (2).

- **MMF – úvodní dávka: p. o. 1 200 mg/m² (max. 3 000 mg) rozdělená do 2 dávek à 12 hodin**
- **360 mg MPS odpovídá 500 mg MMF**
- **Vhodné je zahájení léčby MMF/MPS v době, kdy pacient užívá prednison obden, který může být poté vysazen po 6–12 týdnech (opožděný nástup účinku MMF/MPS)**

Rituximab

Rituximab (RTX) je chimérická monoklonální protilátka, která se váže na B-lymfocyty, které mají na povrchu antigen CD20. Jeho podání je indikováno pacientům, u kterých se nedaří udržet remisi onemocnění léčbou jedním steroid šetřícím lékem v adekvátním dávkování. Dávkování RTX bylo převzato z protokolu pro léčbu lymfomů.

- **RTX- dávka: i. v. 1–4 infuze (375 mg/m²)**
- **V případě podání nízké dávky RTX (375 mg/m²) je vhodné souběžně léčit pacienta dalším imunosupresivem – nejčastěji MMF, (CyA, prednison)**
- **Při podání je nutno vyloučit všechny aktivní infekce, zejména hepatitidu B, C, HIV, tuberkulózu**

- **Deplece CD20 lymfocytů je definovaná jako jejich absolutní počet < 5/mm³ nebo < 1 % z celkového počtu lymfocytů**
- **V souvislosti s léčbou RTX je nutno podat premedikaci paracetamolem, anti-histaminiky a/nebo kortikoidy**

Nižší věk a komplikovaný průběh NS před podáním RTX je spojen s vyšší pravděpodobností časného relapsu. U pacientů, léčených doposud pouze prednisonem, byla zjištěna po podání RTX delší doba do objevení se dalšího relapsu. Zkušenosti s RTX ukázaly, že je tento lék poměrně bezpečný, nicméně ojediněle byly popsány závažné nežádoucí účinky, navíc nemáme k dispozici výsledky dlouhodobého sledování pacientů léčených RTX. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly infuzní reakce. Léčba RTX nevedla ke zvýšení četnosti infekcí, zcela výjimečně byly popsány případy plicní fibrózy, ulcerózní kolitidy, fulminantní myokarditidy a pneumocystové pneumonie (20). Mezi časté následky podání RTX patří hypogamaglobulinemie a snížení počtu paměťových B-lymfocytů (21). Vzhledem k nižší účinnosti RTX u malých dětí mu dáváme přednost spíše u pacientů ve věku > 7 let. Recentní velká retrospektivní studie prokázala, že léčba nízkou dávkou RTX (375 mg/m²) bez souběžné podávané imunosupresivní

léčby je spojena s vyšším rizikem vzniku relapsu onemocnění v porovnání s léčbou vyšší dávkou RTX (≥ 750 mg/m²). Podání této vyšší dávky RTX vede k dostatečně dlouhé remisi i bez současné léčby dalším imunosupresivem. Infuze RTX se u některých pacientů musí opakovat, strategie léčby se volí na základě doby od podání první infuze, vzniku relapsů či repopulace CD20 lymfocytů. Pro jasné doporučení stran podávání RTX zatím nemáme k dispozici data (22). V rámci kazuistických sdělení bylo popsáno i použití plně humanizované protilátky s vazbou na antigen CD20 ofatumumabu u dětí s alergií na rituximab (23).

Závěr

Navzdory tomu, že máme v dnešní době široký výběr účinných preparátů s nižší toxicitou, zůstávají nadále komplikované formy SSNS výzvou pro ošetřující nefrology. Steroid šetřící lék by měl být nasazen včas s cílem zamezit vzniku nežádoucích účinků léčby kortikoidy. Jeho volba závisí na preferencích lékaře i pacienta a na dostupnosti medikace. Při léčbě SSNS je potřeba mít na zřeteli správné dávkování, možné interakce léčiv a potenciální vedlejší účinky. Očekáváme, že další studie zaměřené na srovnání a zhodnocení efektu léčby NS pomohou k určení optimální léčebné strategie u dětí se SSNS.

LITERATURA

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392(10141):61–74.
2. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2023;38(3):877–919.
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and international child health*. 2017;37(4):248–258.
4. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(2):332–345.
5. Narla D, Swiatecka-Urban A. Therapeutic Response to Corticosteroids Remains a Valid Approach to Initial Management of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:533.
6. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, et al. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatric nephrology*. 2015;30(3):445–450.
7. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology*. 2019;34(2):195–210.
8. Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta; 2019.
9. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nature reviews Nephrology*. 2021;17(4):277–289.
10. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, et al. Long term tapering

- versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *Bmj*. 2019;365:l1800.
11. Warsaw BL, Hymes LC. Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1989;83(5):694–699.
12. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2022;176(3):236–243.
13. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatric nephrology*. 2018;33(10):1641–1649.
14. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(8):666–670.
15. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1576–1583.
16. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2011;26(1):178–184.

17. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;4(4):CD002290.
18. Benz MR, Ehren R, Kleinert D, et al. Generation and Validation of a Limited Sampling Strategy to Monitor Mycophenolic Acid Exposure in Children With Nephrotic Syndrome. *Therapeutic drug monitoring*. 2019;41(6):696–702.
19. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczańska-Malek M, et al. A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant patients treated with concomitant cyclosporine. *Journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;34(1):89–101.
20. Tullus K, Marks SD. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatric nephrology*. 2013;28(7):1001–1009.
21. Parmentier C, Delbet JD, Decramer S, et al. Immunoglobulin serum levels in rituximab-treated patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2020;35(3):455–462.
22. Chan EY, Webb H, Yu E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney international*. 2020;97(2):393–401.
23. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric nephrology*. 2017;32(1):181–184.
24. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(11):813–851.