

Zhodnocení podávání nízkodávkovaného prednisolonu během akutní respirační infekce jako prevence relapsu u dětí se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem

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 Pediatr 2022;176:236–243.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – infekce horních cest dýchacích – kortikosteroidy – nefrotický syndrom – relaps

Steroid-senzitivní nefrotický syndrom (SSNS) je nejčastěji se vyskytující glomerulární nemocí dětského věku. SSNS je u většiny pacientů provázen výskytem relapsů, které mohou vést k rozvoji komplikací, jako jsou infekce, sepse, trombózy a další. Léčba relapsů kortikosteroidy (KS) navíc děti zatěžuje známými nežádoucími účinky – porucha růstu, osteoporóza, deprese, úzkosti, glaukom, katarakta a rozvoj Cushingova syndromu. Významnou část relapsů předchází infekce horních cest dýchacích (IHCD). Primárním cílem autorů studie bylo ověřit na dostatečně velkém vzorku dětí se SSNS, zda krátkodobé podávání prednisolonu v době IHCD sníží počet relapsů SSNS spojených s IHCD. Dále bylo záměrem autorů porovnat obecně počet relapsů a nutnost eskalace stávající imunosupresivní terapie, kumulativní dávku KS a četnost nežádoucích účinků léčby mezi skupinou dětí s intervencí – krátkodobým podáváním KS v porovnání se skupinou nemocných užívajících placebo. Autoři se zaměřili i na srovnání kvality života. Jednalo se o placebo kontrolovanou dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii, jež probíhala po dobu sedmi let. Do studie bylo zapojeno 122 dětských oddělení (z toho 13 specializovaných oddělení dětské nefrologie) ve Velké Británii. Zahrnuty byly děti ve věku 1–18 let se SSNS a dvěma a více relapsy v posledních 12 měsících. Vyloučení ze studie byli jedinci, kteří užívali prednisolon denně či v dávce $> 15 \text{ mg/m}^2$ obden, dále pacienti s krátkým odstupem (tři měsíce a méně) od ukončení léčby cyklofosfamidem či rituxima-

bem. Do studie bylo zařazeno celkem 271 dětí s proporčním zastoupením v obou skupinách. IHCD byla definována jako přítomnost alespoň dvou příznaků, jež se objevily v průběhu 24 hodin, z následujících: teplota $> 37^\circ\text{C}$, bolest v krku, otalgie nebo zevní sekrece z ucha, chrapot, kašel a rýma. Relaps nefrotického syndromu (NS) byl definován jako nález proteinurie ($\geq 3+$) po dobu tří dnů při domácím testování ranního vzorku moči. Relaps asociovaný s IHCD se podle definice vyskytl do 14 dnů od vzniku akutní respirační infekce. Imunosupresivní terapie byla intenzifikována v případě výskytu dvou a více relapsů v průběhu šesti měsíců. Celkem 384 IHCD a 82 relapsů asociovaných s IHCD bylo zaznamenáno ve skupině dětí léčených prednisolonem, 407 IHCD a 82 relapsů asociovaných s IHCD se vyskytlo ve skupině léčené placebem. Šestapadesát ze 131 dětí (42 %) prodělalo relaps ve skupině s podáváním prednisolonu, 58 ze 131 dětí (44,3 %) prodělalo relaps ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Šestidenní podávání nízkodávkovaného prednisolonu v době IHCD nevedlo k rozdílu ve frekvenci relapsů asociovaných s IHCD u sledovaných dětí. Krátkodobé podávání KS mělo pozitivní účinek pouze ve skupině dětí jihoasijského původu, ale výsledek nebyl statisticky signifikantní. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti závažných nežádoucích příhod, nutnosti eskalace terapie ani ve výsledcích skórování kvality života. Adherence k léčbě byla v obou skupinách obdobná.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Steroid-senzitivní nefrotický syndrom (SSNS) v dětství představuje závažné chronické onemocnění často vyžadující podávání medikace s významnými nežádoucími účinky. Kortikosteroidy (KS) jsou stále léky první volby v terapii manifestace i relapsů onemocnění. Vzhledem k toxicitě dlouhodobě podávané steroidní léčby pediatrickým pacientům se výzkum zaměřuje na optimální terapii SSNS s cílem eliminovat expozici kortikosteroidům. Na základě výsledků studií zabývajících se délkou podávání kortikosteroidů při manifestaci NS u dětí lze konstatovat, že doba léčby 8–12 týdnů je dostatečná a režimy s delším iniciačním podáváním KS nevedou ke snížení počtu relapsů ani k nižšímu riziku vzniku často relabující formy onemocnění.^{1,2} V případě relapsu NS se doporučuje podávání prednisolonu denně do remise onemocnění trvající tři a více dní s následným dávkováním obden po dobu alespoň čtyř týdnů. Recentní studie prokázala, že doba léčby relapsu KS může být kratší (dva týdny) bez vlivu na vznik častých relapsů nebo kortikodependence ve 12 měsících od zahájení léčby

relapsu.³ V současnosti probíhá výzkum zabývajících se redukcí dávky či doby léčby relapsů KS. Výše zmíněná práce PREDNOS 2 se zabývala prevencí relapsů asociovaných s IHCD krátkodobým podáváním nízkodávkovaného prednisolonu. Tato studie neprokázala, že krátkodobé podávání nízké dávky KS u dětí s IHCD je spojeno s nižší frekvencí výskytu asociovaných relapsů. Cíl práce vycházel z výsledků čtyř již provedených studií zabývajících se tímto tématem, které benefit této terapie prokázaly.⁴⁻⁷ Tyto studie ale byly zatíženy řadou metodologických nedostatků – mezi jinými se jednalo o malý vzorek pacientů, nezaslepenost studií a vyřazení pacientů po randomizaci. PREDNOS 2 tedy byla první rozsáhlou dvojitě zaslepenou, randomizovanou studií kontrolovanou placebem zabývajících se touto problematikou. Na základě výsledků této rozsáhlé studie nelze tedy obecně doporučit preventivní podávání KS u dětí se SSNS při IHCD, nicméně by bylo zajímavé ještě více studovat rozdíly reakce na léčbu u jednotlivých etnik a obecně vliv IHCD na rozvoj relapsu NS.

LITERATURA

1. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149–159.
2. Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217–224.
3. Kainth D, Hari P, Sinha A, et al. Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:225–232.
4. Mattoo TK, Mahmoud MA Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;85:343–345.
5. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008;93:226–228.
6. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:63–69.
7. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2017;32:1377–1382.