

Monika Augustynowicz¹, Jakub Ubysz², Danuta Zwolińska¹, Kinga Musiał¹

Trendy w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego u dzieci na podstawie doświadczeń jednego ośrodka

Trends in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children based on a single-centre experience

¹ Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Studenckie Koło Naukowe Kliniki Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Kinga Musiał, Klinika Nefrologii Pediatricznej, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel.: +48 71 736 44 00, e-mail: kinga_musial@hotmail.com

¹ Department and Clinic of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland

² Students Scientific Association at the Clinic of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland

Correspondence: Associate Professor Kinga Musiał, MD, PhD, Clinic of Paediatric Nephrology, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland, tel.: +48 71 736 44 00, e-mail: kinga_musial@hotmail.com

Streszczenie

Cel: Celem badania była retrospektywna analiza metod leczenia dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym, rodzaju odpowiedzi na zastosowaną terapię i działań niepożądanych stosowanych leków na podstawie doświadczeń jednego ośrodka. **Materiał i metody:** Analizie poddano historie chorób 146 pacjentów (82 chłopców, 64 dziewczynek) z rozpoznaniem idiopatycznego zespołu nerczycowego, hospitalizowanych w Klinice Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w latach 2012–2016. **Wyniki:** U 83,6% pacjentów leczonych z powodu I rzutu idiopatycznego zespołu nerczycowego uzyskano remisję, u 16,4% rozpoznano pierwotną steroidooporność. W trakcie leczenia kolejnych nawrotów choroby steroidozależność rozwinęła się u 52% dzieci, a wtórna steroidooporność – u 8%. Najczęściej stosowanym lekiem II rzutu po steroidach była cyklosporyna A. Leki alkilujące zastosowano w terapii II rzutu u 1/3 dzieci, ale w końcowym punkcie obserwacji nie otrzymywał ich żaden pacjent. Mykofenolan mofetylu znalazł zastosowanie jako lek II rzutu jedynie u 3 pacjentów, był jednak najczęściej wybieraną opcją terapeutyczną kolejnych rzutów. Objawy uboczne terapii dotyczyły 50,5% dzieci otrzymujących steroidy i 58,8% pacjentów przyjmujących cyklosporynę A. W przypadku leków alkilujących i mykofenolanu mofetylu działania niepożądane zaobserwowano u mniej niż 1% pacjentów. **Wnioski:** Cyklosporyna A była najczęściej stosowanym i bezpiecznym lekiem II rzutu w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego u dzieci. Mykofenolan mofetylu stał się ważną opcją terapeutyczną i skuteczną alternatywą dla cyklosporyny A w terapii steroidozależnego idiopatycznego zespołu nerczycowego. Odpowiedni dobór i monitorowanie terapii lekami nowej generacji pozwoliły w większości przypadków uniknąć nieodwracalnych powikłań.

Słowa kluczowe: cyklosporyna A, leki alkilujące, mykofenolan mofetylu, steroidozależność, steroidooporność

Abstract

Aim: The aim of the study was to perform a retrospective analysis of treatment modalities in children with idiopathic nephrotic syndrome, types of responses to the therapies used and adverse effects induced by the drugs based on a single-centre experience. **Material and methods:** Medical histories of 146 patients (82 boys and 64 girls) diagnosed with idiopathic nephrotic syndrome and hospitalised in the Clinic of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, between 2012 and 2016 were included in the analysis. **Results:** Remission was achieved in 83.6% of patients treated due to the first episode of idiopathic nephrotic syndrome, whereas primary steroid resistance was diagnosed in 16.4% of cases. During the treatment of subsequent disease recurrences, 52% of children developed steroid dependence, while secondary steroid resistance occurred in 8% of patients. Cyclosporine A was the most common second-line regimen after steroids. Alkylating agents were used as second-line therapy in 1/3 of children; however, they were not used in any of the patients at the end of the follow-up period. Although mycophenolate mofetil was used as a second-line drug in only 3 patients, it was the most common therapeutic option for subsequent relapses. Adverse effects were observed in 50.5% of children receiving steroid therapy and 58.8% of patients receiving cyclosporine A. Adverse reactions were observed in less than 1% of patients receiving alkylating agents and mycophenolate mofetil. **Conclusions:** Cyclosporine A was the most widely used and a safe

second-line drug in the treatment of paediatric idiopathic nephrotic syndrome. Mycophenolate mofetil became an important therapeutic option and an effective alternative for cyclosporine A in the therapy of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Appropriate selection and monitoring of therapy with new generation drugs allowed to avoid irreversible complications in most cases.

Keywords: cyclosporine A, alkylating agents, mycophenolate mofetil, steroid dependence, steroid resistance

WSTĘP

Zespół nerczycowy (ZN) to stan zwiększonej przepuszczalności bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych, w którym utrata białka z moczem przekracza możliwości kompensacyjne organizmu. Klasyfikacja ZN uwzględnia pierwotny ZN (idiopatyczny, na podłożu pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek) i wtórny ZN (w przebiegu chorób układowych, zakażeń, zatruc, polekowy). Wyodrębniono również wrodzony ZN (zachorowania do 3. miesiąca życia) oraz niemowlęcy ZN (zachorowania w wieku 4–12 miesięcy)⁽¹⁾.

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi w pediatrii odrębną jednostkę chorobową. Szczyt zachorowań obserwuje się między 2. a 5. rokiem życia. Do rozpoznania ZN konieczne jest spełnienie następujących kryteriów:

- utrata białka z moczem w ilości >50 mg/kg m.c./dobę [lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (*urine protein to creatinine ratio*, uPCR) ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym 3+];
- obniżenie stężenia albumin w surowicy do poziomu $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l)⁽¹⁾.

Konsekwencjami powyższych nieprawidłowości są charakterystyczne dla ZN zaburzenia lipidowe, obrzęki i przesieki do jam ciała.

Podstawowym lekiem stosowanym w terapii IZN pozostaje prednizon, skuteczny u 80% pacjentów z I rzutem choroby⁽¹⁾. Dalsze leczenie jest warunkowane przez rodzaj odpowiedzi na steroidy (tab. 1). Wśród opcji terapeutycznych II i kolejnych rzutów IZN w przeszłości dominowały leki alkilujące, obecnie coraz częściej stosowane są inhibitory kalcyneuryny i pochodne kwasu mykofenolowego. W wybranych przypadkach leczenie wspomagające może stanowić lek przeciwczerwiowy – lewamizol. Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych są też leki biologiczne.

INTRODUCTION

Nephrotic syndrome (NS) is a state of increased permeability of the glomerular filtration barrier, when the urinary loss of protein exceeds the body's compensatory capacity. Nephrotic syndrome is classified as primary NS (idiopathic, associated with primary glomerulonephritis) and secondary NS (due to systemic diseases, infections, poisoning or drug-induced). Congenital NS (before 3 months of age) and infantile NS (4–12 months of age) have also been distinguished⁽¹⁾.

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is a separate disease in paediatrics. The peak incidence is observed between 2 and 5 years of age. The following criteria must be met for NS diagnosis:

- urinary loss of protein >50 mg/kg BW/day [or urine protein to creatinine ratio (uPCR) ≥ 2 mg protein/1 mg creatinine (≥ 200 mg protein/1 mmol creatinine), or positive protein in urine strip test 3+];
- decreased serum albumin levels ≤ 2.5 g/dL (≤ 25 g/L)⁽¹⁾.

These abnormalities lead to lipid disorders, oedema and the presence of transudates in body cavities, which are typical of NS.

Prednisone, which is efficacious in 80% of patients with the first episode of the disease, is the basic therapy used in INS⁽¹⁾. Further treatment depends on the response to steroids (Tab. 1). Although alkylating agents used to be dominant therapeutic options in patients with episode 2 or further episodes of INS in the past, currently calcineurin inhibitors and mycophenolic acid derivatives are increasingly used. In selected cases, levamisole (a vermicide) may be used as an adjuvant therapy. Alternative therapies include biological drugs.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to perform a retrospective analysis of treatment modalities in children with INS, types

Steroidowrażliwość <i>Steroid responsiveness</i>	Uzyskanie remisji w ciągu 6–8 tygodni od włączenia steroidów w pełnej dawce <i>Remission within 6–8 weeks after full-dose steroid initiation</i>
Steroidooporność pierwotna <i>Primary steroid resistance</i>	Brak remisji po zastosowaniu 6–8-tygodniowej terapii pełną dawką steroidów <i>No remission after 6–8-week full-dose steroid therapy</i>
Steroidooporność wtórna <i>Secondary steroid resistance</i>	Brak remisji po zastosowaniu steroidów u pacjenta pierwotnie steroidowrażliwego lub steroidozależnego <i>No remission after inclusion of steroids in an initially steroid-responsive or steroid-dependent patient</i>
Steroidozależność <i>Steroid dependence</i>	Nawrót białkomoczu w okresie redukcji dawki steroidów lub do 2 tygodni od ich odstawienia <i>Relapse of proteinuria during steroid dose reduction or up to 2 weeks after steroid discontinuation</i>

Tab. 1. Rodzaj odpowiedzi na leczenie steroidami

Tab. 1. Type of response to steroid therapy

CEL PRACY

Celem badania była retrospektywna analiza metod leczenia dzieci z IZN, rodzaju odpowiedzi na zastosowaną terapię i działań niepożądanych stosowanych leków na podstawie doświadczeń jednego ośrodka.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano historie chorób pacjentów z rozpoznaniem IZN, hospitalizowanych w Klinice Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w latach 2012–2016.

Badaną grupę stanowiło 146 dzieci w wieku od 15 miesięcy do 17,5 roku (średnia $8 \pm 4,9$ roku). U 58 z nich I rzut choroby wystąpił w okresie obserwacji i był leczony w Klinice Nefrologii Pediatricznej. Wśród pozostałych dzieci większość stanowili pacjenci z rozpoznaną w przebiegu IZN steroidozależnością lub steroidoopornością, skierowani do ośrodka autorów w celu dalszej diagnostyki i modyfikacji leczenia (tab. 2).

Na podstawie danych z wywiadu i dokumentacji medycznej bieżących hospitalizacji przeanalizowano schematy terapeutyczne z uwzględnieniem wskazań do rozpoczęcia leczenia i jego modyfikacji, a także skuteczność zastosowanej terapii. Zgodność z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia IZN oceniano na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej⁽¹⁾. Dodatkowo oceniono częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w przebiegu terapii poszczególnymi lekami immunosupresyjnymi.

Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono w postaci średniej i odchylenia standardowego (*standard deviation, SD*), a także mediany oraz dolnego i górnego kwartyla. Porównań między poszczególnymi grupami dokonano przy użyciu testów nieparametrycznych.

Pacjenci z IZN <i>Patients with INS</i>	Ogółem <i>Total</i>	Chłopcy <i>Boys</i>	Dziewczynki <i>Girls</i>
	146	82	64
Wiek wystąpienia I rzutu [lata]: <i>Age at first episode [years]:</i>			
• średnia \pm SD <i>mean \pm SD</i>	$3,99 \pm 3,29$	$3,79 \pm 3,22$	$4,23 \pm 3,37$
• mediana (dolny kwartyl – górny kwartyl) <i>median (lower quartile – upper quartile)</i>	3 (2–4,5)	3 (2–4)	3 (2–5)
Pacjenci ze steroidoopornością pierwotną <i>Patients with primary steroid resistance</i>	24	16	8
Pacjenci ze steroidoopornością wtórną <i>Patients with secondary steroid resistance</i>	12	6	6
Pacjenci ze steroidozależnością <i>Patients with steroid dependence</i>	76	48	28
IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy; SD – odchylenie standardowe. INS – idiopathic nephrotic syndrome; SD – standard deviation.			

Tab. 2. Charakterystyka badanej grupy

Tab. 2. Study group characteristics

of responses to the therapies used and adverse effects induced by the drugs based on a single-centre experience.

MATERIAL AND METHODS

Medical histories of patients diagnosed with INS and hospitalised in the Department and Clinic of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, between 2012 and 2016 were included in the analysis.

A total of 146 children aged between 15 months and 17.5 years (mean age 8 ± 4.9 years) were included in the study. Of these, 58 patients experienced the first episode of the disease during the observation period and were treated in the Department and Clinic of Paediatric Nephrology. In the case of other children, most of them had steroid dependence or steroid resistance diagnosed in the course of INS, and were referred to the centre for further diagnosis and treatment modification (Tab. 2).

Based on medical history and data from medical records, we analysed therapeutic regimens, including therapeutic indications for treatment initiation and modification as well as the efficacy of therapies used. Compliance with the current guidelines for the treatment of INS was assessed based on the recommendations of the Polish Society of Paediatric Nephrology⁽¹⁾. We additionally evaluated the incidence and types of adverse effects induced by different immunosuppressant therapies.

Statistical analysis

The results are presented as mean and standard deviation (*SD*) as well as median and lower and upper quartiles. Non-parametric tests were used for intergroup comparisons. A two-tailed test was also used to verify the hypothesis on the significance of differences between two structural indicators. Relationships between variables were described using Spearman's rank correlation coefficient. STATISTICA 12.0 was used for statistical analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Basic epidemiological data on the population of children with INS, first disease episode and response to steroid therapy are summarised in Tab. 2.

There was a minor predominance of boys in the study group; steroid dependence and resistance were also more common among boys (Tab. 2).

Full-dose prednisone was used in all patients with the first episode of INS. Remission was achieved in 122 patients (83.6%), while primary steroid resistance was diagnosed in 24 children (16.4%) (Tab. 2). Steroid dependence developed in more than half of patients (52%), while 8% of INS children developed secondary steroid resistance (Tab. 2).

Cyclosporine A (CsA) was the most commonly used second-line therapy (Fig. 1). It was received by over 50%

Zastosowano również test dwustronny do zweryfikowania hipotezy o istotności różnic pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury. Zależności pomiędzy zmiennymi opisano przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana R . Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu STATISTICA 12.0. Za wartość istotną statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Podstawowe dane epidemiologiczne dotyczące populacji dzieci z IZN, I rzutu choroby i odpowiedzi na steroidy przedstawiono w tab. 2.

W badanej grupie występowała niewielka przewaga chłopców, u których częściej obserwowano także steroidozależność i pierwotną steroidooporność (tab. 2).

U wszystkich pacjentów w leczeniu I rzutu IZN stosowano prednizon w pełnej dawce. Remisję uzyskano u 122 pacjentów (83,6%), u 24 dzieci (16,4%) rozpoznano pierwotną steroidooporność (tab. 2). Steroidozależność rozwinęła się u ponad połowy pacjentów (52%), a wtórna steroidooporność – u 8% dzieci z IZN (tab. 2).

Najczęściej stosowanym lekiem II rzutu była cyklosporyna A (CsA) (ryc. 1). Otrzymywało ją ponad 50% dzieci z IZN. Zdecydowaną większość w tej grupie stanowili pacjenci steroidozależni, u 1/3 dzieci włączono CsA ze względu na steroidooporność (tab. 3). Wśród dzieci z pierwotną steroidoopornością CsA była najczęściej stosowanym lekiem II rzutu (tab. 3). W przypadku wtórnej steroidooporności częstość stosowania CsA była porównywalna z częstością stosowania leków alkilujących (tab. 3).

Leki alkilujące stanowiły terapię II rzutu u 1/3 pacjentów (ryc. 1), przy czym w większości przypadków wskazaniem do ich włączenia była steroidozależność (tab. 3).

Mykofenolan mofetylu (MMF) znalazł zastosowanie w badanej grupie jako lek II rzutu jedynie u 3 pacjentów (ryc. 1), był natomiast najczęściej wybieraną opcją terapeutyczną kolejnych rzutów, po lekach alkilujących/lewisamizolu lub po CsA (tab. 4). Lewamisol zastosowano łącznie u 15 pacjentów ze steroidozależnością, w tym u 8 dzieci jako lek II rzutu.

Średni czas od podjęcia leczenia I rzutu do zmiany terapii był krótszy w przypadku leków alkilujących niż CsA, a dzieci leczone cyklofosfamidem lub chlorambucylem jako lekami II rzutu były istotnie młodsze niż te leczone CsA (tab. 4). Biopsję nerki wykonano u wszystkich pacjentów steroidoopornych/leczonych lekami alkilującymi i jedynie u 12,8% pacjentów leczonych CsA. W 5-letnim okresie obserwacji biopsję nerki przeprowadzono u 14 pacjentów z IZN, a jedynie u 2 z nich wskazaniem do biopsji było planowane leczenie CsA. W punkcie końcowym obserwacji 11% dzieci nie otrzymywało żadnego leczenia immunosupresyjnego, monoterapię steroidami stosowano u 36% leczonych, CsA – u 14%, a MMF – u 4% pacjentów. Terapia dwulekowa obejmowała steroidy z CsA (15%) lub z MMF (13%). Terapii trójlekowej poddano 4% pacjentów.

W trakcie leczenia glikokortykosteroidami działania niepożądane zaobserwowano u 50,5% pacjentów.

Wskazania do włączenia leczenia II rzutu <i>Therapeutic indications for second-line regimens</i>	Leki alkilujące <i>Alkylating agents</i>	CsA	MMF
Steroidozależność <i>Steroid dependence</i>	64,3%	61,6%	66,7%
Steroidooporność pierwotna <i>Primary steroid resistance</i>	16,7%	23,3%*	0%
Steroidooporność wtórna <i>Secondary steroid resistance</i>	14,3%	11,6%	33,3%
Steroidotoksyczność <i>Steroid toxicity</i>	4,7%	3,5%	0%

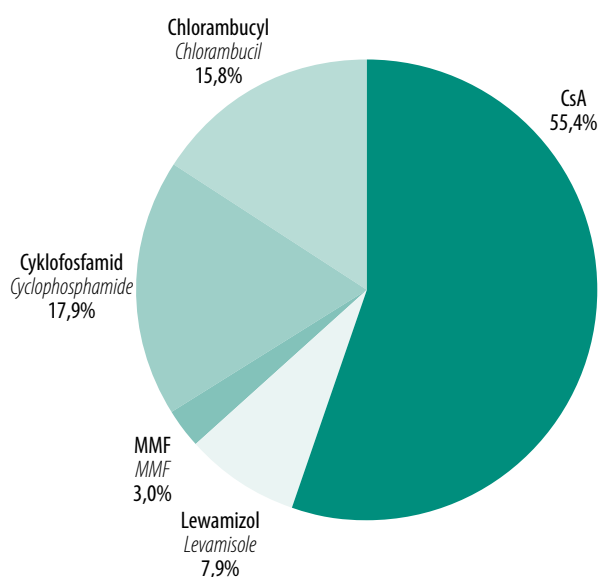
Test dwustronny: * $p < 0,05$ CsA vs leki alkilujące.
Two-tailed test: * $p < 0,05$ CsA vs. alkylating agents.
CsA – cyklosporyna A; MMF – mykofenolan mofetylu.
CsA – cyclosporine A; MMF – mycophenolate mofetil.

Tab. 3. Wskazania do włączenia poszczególnych leków II rzutu
Tab. 3. Therapeutic indications for second-line regimens

of children with INS. The vast majority in this group were steroid-dependent patients; CsA was included in 1/3 of children due to steroid resistance (Tab. 3). CsA was the most common second-line therapy in children with primary steroid resistance (Tab. 3). In the case of secondary steroid resistance, the frequency of CsA therapy was comparable to that of alkylating agents (Tab. 3).

Alkylating agents were used as a second-line therapy in 1/3 of patients (Fig. 1), with steroid dependence being the therapeutic indication for their inclusion in the majority of cases (Tab. 3).

Mycophenolate mofetil (MMF) was used in the study group as a second-line therapy in only 3 patients (Fig. 1), but was the most common therapeutic option in subsequent disease



CsA – cyklosporyna A; MMF – mykofenolan mofetylu.
CsA – cyclosporine A; MMF – mycophenolate mofetil.

Ryc. 1. Leki II rzutu stosowane w terapii IZN u dzieci
Fig. 1. Second-line therapies used in paediatric INS

	Leki alkilujące <i>Alkylating agents</i>	CsA	MMF
Wszyscy pacjenci poddani terapii danym lekiem <i>All patients receiving a given drug</i>	42	86	47
Pacjenci otrzymujący lek w terapii II rzutu <i>Patients receiving the drug as a second-line therapy</i>	34 (81%)	56 (65%)	3 (0,6%)
Czas do włączenia leku jako terapii II rzutu [miesiące]: <i>Time to inclusion of second-line therapy [months]:</i> • średnia \pm SD <i>mean \pm SD</i> • mediana (min.–maks.) <i>median (min–max)</i>	21 \pm 25,3 12 (1–128)	29 \pm 26,9 23 (0,5–98)*	45 \pm 75,4 2 (1–132)
Wiek pacjenta w momencie włączenia leku [lata]: <i>Age at therapy inclusion [years]:</i> • średnia \pm SD <i>mean \pm SD</i> • mediana (min.–maks.) <i>median (min–max)</i>	5,5 \pm 3,43 4,1 (1,5–16,5)	7,4 \pm 3,99 7 (2–15,5)*	11,2 \pm 3,70 7,9 (3–17,5)
Czas terapii lekiem [miesiące]: <i>Therapy duration [months]:</i> • średnia \pm SD <i>mean \pm SD</i> • mediana (min.–maks.) <i>median (min–max)</i>	– –	34 \pm 26,3 27,5 (0,25–112)	25 \pm 16,5 25,5 (1–65)
Test U Manna–Whitneya: * $p < 0,05$ CsA vs leki alkilujące. <i>The Mann–Whitney U test: * $p < 0,05$ CsA vs. alkylating agents.</i> CsA – cyklosporyna A; MMF – mykofenolan mofetylu; SD – odchylenie standardowe. <i>CsA – cyclosporine A; MMF – mycophenolate mofetil; SD – standard deviation.</i>			

Tab. 4. Charakterystyka terapii lekami II rzutu

Tab. 4. Characteristics of second-line regimen

Najczęściej występowały cechy jatrogennego zespołu Cushinga, otyłość, nadciśnienie tętnicze i niedobór wzrostu. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy sumarycznym czasem trwania steroidoterapii a liczbą działań niepożądanych ($R = 0,52$; $p < 0,05$).

Objawy uboczne terapii wystąpiły u 58,8% pacjentów przyjmujących CsA. W ponad połowie przypadków odnotowano hirsutyzm, przerost dziąseł dotyczył 14% dzieci. Liczba działań niepożądanych leku nie zależała od czasu trwania leczenia CsA.

W przebiegu terapii lekami alkilującymi u 2 pacjentów (0,05%) stwierdzono mielosupresję, która była wskazaniem do zakończenia leczenia. Okres obserwacji był zbyt krótki, aby ocenić potencjalne powikłania odległe, takie jak np. gonadotoksyczność.

W przypadku MMF u 1 dziecka (0,06%) zaobserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

OMÓWIENIE

Wiek wystąpienia I rzutu IZN w badanej populacji nie odbiegał od wskazywanego w doniesieniach krajowych i światowych⁽¹⁾. Wśród dzieci objętych badaniem odnotowano nieznaczną przewagę liczebną chłopców, natomiast wiek

episodes, after alkylating agents/levamisole or CsA (Tab. 4). A total of 15 steroid-dependent patients received levamisole, including 8 children administered the drug as a second-line therapy.

The mean time elapsed between first-line therapy and treatment modification was shorter for alkylating agents vs. CsA, and children receiving cyclophosphamide or chlorambucil as second-line therapies were significantly younger than those treated with CsA (Tab. 4).

Renal biopsy was performed in all steroid-resistant patients and those receiving alkylating agents and only 12.8% of CsA-treated patients. In the 5-year observation period, renal biopsy was performed in 14 patients with INS, with planned CsA treatment being the therapeutic indication in only 2 of these patients.

At the end of the observation period, 11% of children received no immunosuppressive therapy; steroid monotherapy was used in 36%, CsA – in 14% and MMF – in 4% of patients. Dual therapy included steroids plus CsA (15%) or MMF (13%). Triple therapy was used in 4% of patients.

Adverse reactions were observed in 50.5% of patients receiving glucocorticosteroid therapy. Symptoms of iatrogenic Cushing's syndrome, obesity, hypertension and short stature were most common. A statistically significant relationship was demonstrated between the total duration of steroid therapy and the number of adverse reactions ($R = 0,52$; $p < 0,05$).

Adverse effects of therapy occurred in 58.8% of patients receiving CsA. Hirsutism was reported in more than half of cases, while gingival hypertrophy occurred in 14% of children. There was no relationship between the number of adverse reactions and CsA therapy duration.

Myelosuppression, which was an indication for treatment discontinuation, was detected in 2 patients (0.05%) treated with alkylating agents. The follow-up period was too short to assess potential distant complications, such as gonadal toxicity.

Gastrointestinal disorders were observed in 1 child treated with MMF (0.06%).

DISCUSSION

There was no difference in the age at which first INS episode occurred between the study population and national or world reports⁽¹⁾. A minor predominance of boys was observed among children included in the study; however, there was no correlation between gender and the age at first disease episode. The response to steroid therapy in the study group corresponded with the data obtained by other authors^(2–5). First-line therapy led to remission in most patients.

During the analysis period, 1/4 of children developed steroid resistance. Primary resistance to steroids was twice more common in boys, while secondary resistance did not correlate with gender. More than half of patients developed steroid dependence, with a significant predominance

pojawienia się I rzutu choroby nie wykazywał zróżnicowania ze względu na płeć. Schemat odpowiedzi na leczenie steroidami w badanej grupie potwierdzał dane z opracowań innych autorów⁽²⁻⁵⁾. Wskutek terapii I rzutu zdecydowana większość pacjentów uzyskiwała remisję.

W czasie objętym analizą u 1/4 populacji rozwinęła się steroidooporność. Pierwotny brak reakcji na steroidy był dwukrotnie częstszy u chłopców, natomiast wtórna steroidooporność nie zależała od płci. Ponad połowa pacjentów stała się steroidozależna i w tej grupie również obserwowano znaczącą przewagę płci męskiej. Naturalną konsekwencją była dominacja pacjentów steroidozależnych wśród dzieci wymagających zmiany terapii. W tej grupie decyzję o zmianie leczenia podejmowano wcześniej niż w przypadku steroidooporności wtórnej.

Zarówno znaczący udział pacjentów steroidozależnych w badanej populacji, jak i wysoki odsetek dzieci z pierwotną steroidoopornością stanowią rezultat swoistej „preselekcji” dzieci z rozpoznaniem IZN kierowanych do wyspospecjalistycznego ośrodka najczęściej w celu pogłębienia diagnostyki i modyfikacji terapii. W efekcie doszło do zaburzenia proporcji i znaczącej przewagi pacjentów niesteroidowrażliwych, którzy w ogólnych statystykach stanowią mniejszość populacji dzieci z IZN. Jednak wysoki odsetek pacjentów niereagujących na standardowe leczenie w badanej grupie okazał się atutem umożliwiającym wnikliwą analizę terapii lekami II i kolejnych rzutów.

Najczęściej stosowanym lekiem II rzutu była CsA, która w przypadku pacjentów steroidozależnych w dużej mierze zastąpiła leki alkilujące. Ta tendencja pozostaje w zgodzie z doniesieniami o dużej skuteczności CsA w tej grupie pacjentów, zwłaszcza w młodszym wieku⁽⁶⁻⁹⁾. Cyklosporyna A pozostawała też jedyną opcją u dzieci w okresie dojrzewania, kiedy leki alkilujące są przeciwwskazane ze względu na potencjalną gonadotoksyczność.

Konsekwencją powyższych uwarunkowań był młodszy, w porównaniu z innymi grupami, średni wiek dzieci otrzymujących leki alkilujące. Natomiast znaczący odsetek tych preparatów w puli leków II rzutu wynikał z wcześniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych przed okresem badania. Leki alkilujące były wówczas stosowane również u pacjentów ze steroidoopornym IZN. Aktualne wytyczne kładą nacisk na diagnostykę potencjalnego podłoża genetycznego steroidooporności i w przypadku identyfikacji takich zmian rekomendują jedynie leczenie objawowe i nefroprotektoryjne⁽¹⁾. Cyklosporyna A jest obecnie jedyną proponowaną opcją terapeutyczną w przypadku braku potwierdzonej mutacji, a leki alkilujące nie są dla niej alternatywą wśród pacjentów niereagujących na steroidy⁽¹⁾. W czasie objętym obserwacją lekami alkilującymi leczono 9 dzieci ze steroidozależnym IZN, natomiast w punkcie końcowym badania żaden pacjent nie otrzymywał cyklofosfamidu ani chlorambucylu. Kolejną zmianą obserwowaną na przestrzeni lat było zmniejszenie częstości wykonywania biopsji nerki przed rozpoczęciem leczenia CsA. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w przypadku steroidozależności zmiana leku

of boys. Consequently, steroid-dependent patients prevailed among children requiring treatment modification. Decision to change the therapy was made in this group earlier compared to secondary steroid resistance.

Both, a large proportion of steroid-dependent patients in the study population as well as a high proportion of children with primary steroid resistance are due to a specific preselection of INS children referred to a highly specialised centre mainly for extended diagnosis and therapy modification. As a result, patient ratio was disturbed with a significant predominance of steroid-nonresponsive patients, who represent a minority of INS population in general statistics. However, a large percentage of patients not responding to standard therapy in the study group allowed for a thorough analysis of second-line and further-line therapies.

CsA, which to a large extent replaced alkylating agents in steroid-dependent patients, was the most commonly used second-line therapy. This tendency is in line with the reports on the high efficacy of CsA in this patient population, particularly in younger patients⁽⁶⁻⁹⁾. Cyclosporine A was the only option in children during puberty, when alkylating agents are contraindicated due to their potential gonadal toxicity.

Consequently, the mean age of children receiving alkylating agents was lower compared to other groups. A significant proportion of these preparations in the pool of second-line drugs resulted from earlier therapeutic decisions, which had been made already before the study. Alkylating agents were used at that time also in patients with steroid-resistant INS. Current guidelines emphasise the importance of the diagnosis of potential genetic causes underlying steroid resistance and, if such mutations are identified, symptomatic and nephroprotective treatment is recommended⁽¹⁾. Cyclosporine A is currently the only proposed therapeutic option in the absence of confirmed mutation, and alkylating agents are not an alternative for this drug in patients who do not respond to steroid therapy⁽¹⁾. During the observation period, alkylating agents were used in 9 patients with steroid-dependent INS, while none of the patients received cyclophosphamide or chlorambucil at the end of the study. Reduced rates of renal biopsy before CsA treatment initiation was another change observed over the years. According to the current guidelines for steroid dependence, switching to a calcineurin inhibitor does not have to be preceded by histopathological examination^(1,6).

The use of MMF in the study population has increased over time, as indicated by a relatively high proportion of MMF-treated patients at the end of the study (21%) compared to patients receiving CsA (32%). This corresponds to the global trends in the treatment of INS⁽¹⁰⁻¹²⁾. A small number of adverse reactions, which was also confirmed in our study, and lower toxicity compared to alkylating agents and CsA are the primary advantages of MMF therapy. Although MMF still remains next-choice therapy for INS, studies are being conducted on its use as a second-line therapy in children with steroid-dependent NS^(5,13-15).

na inhibitor kalcyneuryny nie musi być poprzedzona badaniem histopatologicznym^(1,6).

Zastosowanie MMF w badanej populacji zwiększało się w czasie, o czym może świadczyć stosunkowo wysoki odsetek pacjentów leczonych MMF w końcowym punkcie obserwacji (21%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi CsA (32%). Jest to zgodne ze światowymi trendami w leczeniu IZN⁽¹⁰⁻¹²⁾. Podstawowymi atutami MMF są mała liczba działań niepożądanych, potwierdzona również w materiale autorów, i mniejsza toksyczność niż w przypadku leków alkilujących czy CsA. I chociaż MMF wciąż pozostaje lekiem kolejnego wyboru w leczeniu IZN, trwają również badania nad jego zastosowaniem jako terapii II rzutu u dzieci z ZN steroidozależnym^(5,13-15).

Analiza powikłań leczenia immunosupresyjnego wykazała wysoki odsetek objawów ubocznych u pacjentów poddanych steroidoterapii. Dodatkowo nasilenie działań niepożądanych zwiększało się wraz z wydłużaniem czasu trwania leczenia. Wynik ten nie dziwi w kontekście znaczącej przewagi pacjentów steroidozależnych w badanej grupie.

Podobnej tendencji nie zaobserwowano w przypadku CsA, której toksyczność zależy głównie od dawki leku, w mniejszym zaś stopniu od czasu jego stosowania. U ponad połowy pacjentów leczonych CsA występowały objawy niepożądane, wśród których przeważały jednak defekty kosmetyczne, a objawy toksyczności stanowiły niewielki odsetek przypadków. U 5 pacjentów zaobserwowano przejściowe pogorszenie funkcji nerek, jednak u żadnego z nich nie doszło do ich trwałego uszkodzenia w okresie objętym obserwacją.

Analiza schematów terapeutycznych w IZN u dzieci w badanym materiale pokazuje wyraźną tendencję do maksymalizacji efektywności leczenia przy minimalizacji ryzyka i występowania działań niepożądanych. W przypadku steroidozależności oznacza to modyfikację terapii w celu uniknięcia skutków ubocznych steroidoterapii, a w kontekście cyklosporynoterapii – ograniczenie wskazań do wykonania biopsji nerki. W przypadku steroidooporności postęp w diagnostyce genetycznej pozwala na uniknięcie niepotrzebnej immunosupresji u pacjentów, u których ta forma terapii nie będzie skuteczna. We wszystkich przypadkach dobór leku jest uzależniony od jego skuteczności, udowodnionej w badaniach wieloośrodkowych.

WNIOSKI

1. Cyklosporyna A była najczęściej stosowanym i bezpiecznym lekiem II rzutu w terapii IZN u dzieci.
2. Mykofenolan mofetylu stał się ważną opcją terapeutyczną i skuteczną alternatywą dla cyklosporyny A w terapii steroidozależnego IZN.
3. Odpowiedni dobór i monitorowanie terapii lekami nowej generacji pozwoliły w większości przypadków uniknąć nieodwracalnych powikłań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Analysis of complications of immunosuppressive therapy showed a high proportion of adverse effects in patients receiving steroid therapy. The severity of adverse effects additionally aggravated with increasing treatment duration. This is not surprising in the context of the significant predominance of steroid-dependent patients in the study population.

A similar tendency was not observed for CsA whose toxicity depends on the dose rather than treatment duration. More than half of CsA-treated patients experienced adverse reactions, with cosmetic defects being most common and toxicity symptoms accounting for only a small proportion of cases. Although transient renal dysfunction was observed in 5 patients, none of them developed chronic kidney damage during the observation period.

The analysis of therapeutic regimens in children with INS indicates a clear tendency to maximise treatment efficacy with simultaneous risk and adverse effect minimisation. In the case of steroid dependence, this means therapy modification to avoid adverse effects of steroid therapy, while in the context of cyclosporine therapy – limiting the indications for renal biopsy. In the case of steroid resistance, advances in diagnostic genetics allow to avoid unnecessary immunosuppression in patients in whom this therapy will be ineffective. In all cases, the choice of drug depends on its efficacy demonstrated in multicenter studies.

CONCLUSIONS

1. Cyclosporine A was the most commonly used and a safe second-line therapy in children with INS.
2. Mycophenolate mofetil has become an important therapeutic option and a safe alternative for cyclosporine A in steroid-dependent INS.
3. Appropriate choice and monitoring of therapy with new generation drugs allowed to avoid irreversible complications in most patients.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organisations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Ziółkowska H, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R et al.: [Recommendations of Polish Society Paediatric Nephrology for the management of the child with nephrotic syndrome]. *Forum Nefrol* 2015; 8: 238–256.
2. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al.: Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747–757.
3. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes: Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 415–426.
4. Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002290.
5. Pravitsithikul N, Willis NS, Hodson EM et al.: Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD002290.
6. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S et al.: Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167–1173.
7. Niaudet P: Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1992; 6: 1–3.
8. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al.: Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326–1332.
9. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271–282.
10. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN et al.: Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2013–2020.
11. Gellermann J, Querfeld U: Frequently relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children and adolescents: treatment with mycophenolate mofetil (MMF) vs. cyclosporin A (CsA). *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1579.
12. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D et al.: A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 71–76.
13. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al.: Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016; 94: 221–225.
14. Tellier S, Dallochio A, Guignon V et al.: Mycophenolic acid pharmacokinetics and relapse in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1777–1782.
15. Hibino S, Nagai T, Yamakawa S et al.: Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 152–158.