



Titel:	Klinisk retningslinje for diagnostik og behandling af idiopatisk nefrotisk syndrom hos børn. N049
Forfattergruppe:	René Frydensbjerg Andersen, Kostas Kamperis, Dina Cortes, Mette Neland, Ida Maria Schmidt, Søren Hagstrøm, Louise Winding, Tanja Horsager og Claudia Mau
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Nefrologi-udvalget
Tovholders navn og mail:	Rene Andersen, renander@rm.dk

Idiopatisk nefrotisk syndrom hos børn

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Definitioner	2
Symptomer og objektive fund	3
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	8
Referencer	9
Interessekonflikter	9
Appendiks	9

Resume

Formålet med denne kliniske retningslinje er at øge danske lægers viden om idiopatisk nefrotisk syndrom hos børn og unge, så tilstanden diagnosticeres korrekt og patienterne får hurtig og korrekt behandling ved den første episode. Retningslinjen definerer desuden, hvilke patienter der skal visiteres til behandling og udredning på afdelinger med specialfunktion indenfor børne nefrologi.

Baggrund

Nefrotisk syndrom er defineret ved svær proteinuri, hypoalbuminæmi og ødem. Dette kliniske billede kan være udløst af mange sygdomme og tilstande, men hos børn er nefrotisk syndrom langt overvejende idiopatisk, og er kendetegnet ved et favorabelt respons på behandling med steroid samt minimal change disease (MCNS) i nyrebiopsien(1). Denne retningslinje vil primært vedrøre behandlingen af patienter med idiopatisk nefrotisk syndrom.

Epidemiologi:

Idiopatisk nefrotisk syndrom (NS) er en sjælden tilstand med en incidens på 1,1-16,9/100.000 børn svarende til ca. 20-25 nye tilfælde per år i Danmark(2). Grundet den udtalte tendens til relaps er prævalensen langt højere: 10/100.000 børn. Gennemsnitsalderen ved debut er 5 år.

Patogenese/ætiologi:

Patogenesen ved idiopatisk NS er fortsat uafklaret. Tilstanden opstår oftest i relation til almindelige virusinfektioner og da behandlingen i vid udstrækning er immunosuppression, kan immunsystemets rolle ved idiopatisk NS næppe undervurderes.

Prognose:

Idiopatisk NS i barnealderen har en god prognose, hvor 90% af patienterne er steroidfølsomme og opnår komplet remission(1). Desværre oplever mere end 75% af patienterne med steroidfølsomt NS et eller flere tilbagefald (relaps). Ca 50% udvikler hyppige tilbagefald(3) og har pga. steroidtoxicitet behov for steroidbesparende immunosuppressiv behandling. Risikoen for hyppige tilbagefald er særlig udtalt hos børn med debut før 4 års alderen(2;4). Hos de fleste patienter vil relaps hyppigheden aftage med alderen, men nogle fortsætter med at få tilbagefald – også som voksne(5;6). For unge (12-17 år) med debut af NSer risikoen højere for anden ætiologi end MCNS, hvilket kan resultere i en dårligere prognose på sigt(7).

Steroidresistent nefrotisk syndrom indebærer en risiko for terminal nyreinsufficiens. Hos patienter der ikke kan bringes i remission med anden immundæmpende behandling ses nyreinsufficiens hos op mod 50%(8). Histopatologisk ses oftest MCNS hos denne gruppe patienter, men kroniske glomerulære forandringer som fokal segmental glomerulosclerose (FSGS), mesangioproliferative/membranoproliferative glomerulonefritter, samt IgA nefritis kan forekomme.

Definitioner

Nefrotisk syndrom er defineret ved:

1. Hypoalbuminæmi (plasma-Albumin < 30 g/l, <430 µmol/l) og
2. Proteinuri (u-Albumin/Kreatinin ratio > 2200 mg/g eller u-Protein/Kreatinin ratio > 3100 mg/g i urinprøve >40 mg/m²/time, >1 g/m²/døgn,) og
3. Generaliserede ødemer

Definition af andre centrale termer:

Komplet remission: Proteinfri urin og normaliseret p-Albumin.

Relaps: Tre på hinanden følgende dage med proteinudslag på ≥ ++ på urinstiks efter at der har været remission.

Steroidsensitivt nefrotisk syndrom (SSNS): Normalisering af urinen indenfor 4 ugers behandling med prednisolon

Steroidresistent nefrotisk syndrom (SRNS): Vedvarende proteinuri trods 4 ugers behandling med prednisolon.

Steroiddependent nefrotisk syndrom (SDNS): To på hinanden følgende relaps opstået under behandling med prednisolon eller relaps opstået under udtrapning eller indenfor to uger efter ophør af prednisolonbehandling.

Frequent relapsing nefrotisk syndrom (FRNS): To tilfælde af relaps indenfor det første år efter debut eller i alt 3 tilfælde af relaps indenfor et hvilket som helst efterfølgende år.

Symptomer og objektive fund

Patienter debuterer med følgende symptomer:

- Hævelse i ansigtet og evt. af ben
- Almen utilpashed inklusiv øget træthed, mavesmerter og evt. diarre.

Objektivt kan man se

- Periorbitale ødemer og evt. deklive ødemer på underekstremiteter samt omkring genitalia.
- Vægtøgning og tiltagende abdominal omfang på grund af ascites
- Oliguri samt evt. skummende urin
- Urinstiks med $\geq 3+$ for protein. Halvdelen af patienterne har også mikroskopisk hæmaturi.
- Respiratorisk påvirkning ses sjældent, men er et faresignal på grund af risiko for udtalt pleuraexudat og evt. pericardieexudat.

Differentialdiagnoser

Ved debut af NS er den væsentligste overvejelse ofte om der er mistanke om en anden underliggende glomerulonefritis end idiopatisk NS/minimal change disease.

Følgende symptomer/objektive fund skal medføre differentialdiagnostiske overvejelser:

- Hypertension, makroskopisk hæmaturi, påvirket nyrefunktion (nefritisk syndrom).
- Tidligere (1-3 uger) symptomer impetigo og halssmerter kan tyde på postinfektøs glomerulonefrit eller anden kronisk glomerulonefritis
- Ledsagende palpabel purpura, arthralgier og mavesmerter er forenelig med IgA vasculitis
- Hos børn over 11 år med et sommerfugleudslæt, arthralgier og evt. parakliniske tegn på systemsygdom bør en systemisk bindevævssygdom overvejes herunder specielt lupus.
- Debut af nefrotisk syndrom indenfor første leveår, ved familiær forekomst og ved steroidresistens skal genetisk baggrund for NS overvejes.

Undersøgelser

Undersøgelseprogram ved debut af nefrotisk syndrom

<i>Kliniske parametre:</i>	Højde, vægt, blodtryk, temperatur, saturation og urinstiks.
<i>Objektiv undersøgelse:</i>	Med særlig opmærksomhed på respirationen, ødemer, abdomen og hudforandringer.
<i>Blodprøver:</i>	Hgb, L+D, CRP, p-Albumin, p-Na ⁺ , p-K ⁺ , p-Kreatinin, p-Karbamid, syrebase status, TSH, frit T4, calcium-ion og D-vitamin status.
<i>Urinprøver:</i>	u-Albumin/Kreatinin ratio. Eventuelt døgnurin til samlet protein-kvantitering, hvis muligt Hos patienter hvor døgnurinopsamling er vanskelig (f.eks. blebarnet), anvendes en kortere tidsopsamlet urin



	eller en spoturin til bestemmelse af u-Protein/Kreatinin ratio eller u-Albumin/Kreatinin ratio.
<i>Supplerende undersøgelser:</i>	Rgt. thorax overvejes ved respiratorisk påvirkede patienter mhp. pleuraexudat og infiltrater. UL af nyrer og urinveje er som udgangspunkt ikke indiceret, men bør foretages ved tilstedeværelse af makroskopisk hæmaturi, påvirket nyrefunktion eller hypertension.
<i>Ved mistanke om NS sekundært til anden sygdom:</i>	Halspodning, ANA, ANCA screening, anti-dobbeltstrengt DNA antistof, complement C3, C3c eller C3d, complement C4, Anti-streptokok DNase B (ASDB), anti-streptolysin-O antistof (AST). Ved påvirket nyrefunktion: Anti-GBM Ved mistanke om hepatitis tages hepatitisserologi og levertal inkl LDH.
<i>Nyrebiopsi:</i>	Som udgangspunkt er der ikke indikation for nyrebiopsi ved debut af simpelt nefrotisk syndrom.
<i>Indikation for henvisning/kontakt til afd. med højtspecialiseret nefrologifunktion</i>	Ved AKI, HTN eller makroskopisk hæmaturi på debuttidspunktet, bør indikationen for biopsi diskuteres med børnenefrolog inden opstart af prednisolon. Mistanke om NS sekundært til systemisk sygdom SRNS med henblik på nyrebiopsi. FRNS/SDNS med henblik på eventuel biopsi og opstart af steroidbesparende immunosuppressiv behandling.
<i>Indikation for genetisk udredning</i>	Debut under et års alderen, ved familiær forekomst, nyreinsufficiens, samt ved steroidresistens skal genetisk baggrund for NS overvejes

Behandling

Prednisolon er det bedste lægemiddel til at inducere remission og udgør hjørnестenen i behandlingen af børn med NS. Behandlingens primære formål er at opnå remission, samt at nedsætte relaps hyppigheden og dermed risikoen for steroidtoxicitet. Flere nyligt publicerede placebo-kontrollerede studier dokumenterer at 8 ugers steroidbehandling er lige så effektivt som 12 og 24 ugers behandling hvad angår tid til 1. relaps samt risiko for udvikling af FR (Prednos studiet) (9;10). Derudover findes der adskillige behandlingsregimer, der kan nedsætte risikoen for relaps.

Behandling ved debut af NS:

Prednisolon 60 mg/m²/dag fordelt på 1 eller 2 doser, (max 60 mg/dag), i 4 uger, herefter Prednisolon 40 mg/m² (max 40 mg/2. dag) hver anden dag fordelt på 1 eller 2 doser i yderligere 4 uger.

Ved diarre gives glucokortikoid som iv solu-medrol for at forhindre malabsorption af prednisolon fra en ødematøs tarm.

Udtræning:

- 30 mg/m² hver anden dag i 7 dage
- 20 mg/m² hver anden dag i 7 dage
- 10 mg/m² hver anden dag i 7 dage
- 5 mg/m² hver anden dag i 7 dage og efterfølgende seponering

Supplerende behandling:

<i>Ødem og vægtøgning.</i>	<p>Patienter med NS og ødemer er vanskelige at vurdere klinisk da der er tilstande med både hypovolæmi og intravaskulær overhydrering(11). Derfor tilrådes forsigtighed med brug af diuretika og behandling med iv albumin er en specialist opgave hos patienter med idiopatisk NS.</p>
<i>Væske- og saltrestriktion</i>	<p>Væskerestriktion (til ca. 2/3 af døgnbehovet) anbefales for at nedsætte vægtøgning/gener fra ødem. Vær opmærksom på tegn på hypovolæmi. Undgå bordsalt og saltholdig kost fx chips, popcorn.</p>
<i>Diuretika.</i>	<p>Ved svære ødemer og betydelige subjektive gener kan der være indikation for diuretika. Formålet med den diuretiske behandling er at stoppe vægtøgning og minimere gener fra ødemer.</p> <p>Lægemiddel og dosering:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid per os: 1-3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser • Bumetanid (Burinex): 0,015-0,1mg/kg/dosis x 1-4 dagligt <p>-ved manglende effekt af loop diuretika tillægges:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydrochlortiazid (Hydromed) 1-2mg/kg/dag fordelt på 2 doser (dog max 100 mg/dag) • Spironolacton per os 2 mg/kg/dag fordelt på 2 doser <p>Ved insufficient effekt kontakt til afdeling der varetager højt specialiseret funktion i børne nefrologi</p> <p>Forsigtighed ved tegn på hypovolæmi, oligurisk nyresvigt, takykardi, lavt BT og mavesmerter.</p>
<i>Human Albumin.</i>	<p>Er sjældent indiceret, men kan bruges ved mistanke om hypovolæmi (takykardi, hypotension, påvirket nyrefunktion, mavesmerter, opkast, og hvor sepsis er udelukket). Hypoalbuminæmi i sig selv er ikke indikation og behandlingen har kun kortvarig effekt, da det hurtigt tabes i urinen. Indikationen bør</p>



	<p>altid diskuteres med pædiatrisk nefrolog og behandlingen bør som udgangspunkt kun foretages på steder med mulighed for børneintensiv assistance.</p> <p>Dosering:</p> <p>Human albumin 20%. Dosis 1g/kg svarende til 5 ml/kg infunderet over 3 timer. Når halvdelen er infunderet, gives furosemid 1 mg/kg iv. Furosemid (1 mg/kg) gentages efter endt infusion(12). Blodtryk måles hver ½ time. OBS på overhydrering (hypertension, respiratorisk distress og hjertesvigt). Ved symptomer herpå seponeres albumininfusionen og der gives furosemid 1 mg/kg iv (kan gentages ved manglende effekt) og respiration understøttes om nødvendigt.</p>
<i>Antibiotika</i>	<p>Profylaktisk antibiotika er ikke indiceret. Svære mavesmerter og feber kan være tegn på spontan bakteriel peritonitis, som ses med øget hyppighed, hos børn med NS og som er potentielt livstruende. Bloddyrkning og opstart af bredspektret iv antibiotika (fx ampicillin, gentamycin og metronidazol) er derfor indiceret på vid indikation. Kirurgisk tilsyn bør overvejes.</p>
<i>Tromboseprofylakse</i>	<p>Rutinemæssig tromboseprofylakse anvendes kun hos pædiatriske patienter som har haft tromboser.</p> <p>I sjældne tilfælde, hos svært immobiliserede patienter med voldsomme og langvarige ødemer, lav AT3 eller ved arvelig disposition til thromboembolisk sygdom, kan det være indiceret. Lavt p-Albumin er ikke en selvstændig indikation. Derudover særlig opmærksomhed på de enkelte patienter der behandles med p-piller.</p> <p>Ovenstående er specialistbehandling og bør foregå i samråd med koagulationslaboratorium og på afdeling med børnenefrologisk ekspertise.</p>
<i>Hypothyreose.</i>	<p>Behandlingskrævende hypothyreose ses sjældent ved idiopatisk nefrotisk syndrom og er oftest et forbigående fænomen. Behandling vil være Levothyroxin fordelt på to daglige doser. Titreres efter TSH og frit T4 niveau og behandlingen bør foregå i samarbejde med pædiatrisk endokrinolog.</p>
<i>Synactentest.</i>	<p>Kan overvejes efter afsluttet højdosis prednisolon behandling specielt ved længevarende behandling.</p>
<i>Calcium og vitamin D tilskud.</i>	<p>Under steroid-behandling forslås:</p>



	Børn < 5 år til calciumkarbonat 500 mg/døgn Børn > 5 år suppleres med 1000 mg/døgn. Ved p-Vitamin D niveau <75: opstart af vitamin D tilskud
<i>PPI behandling</i>	Gastritis og ulcus. Ved øvre abdominale smerter, halsbrand, sure opstød og melæna skal det opstartes. Gastroskopi må udføres på vid indikation(18).
<i>Kostvejledning.</i>	Information om hensigtsmæssig kost for at mindske den steroidinducerede vægtøgning og kontakt til diætist kan overvejes, hvis et sådant tilbud eksisterer i afdelingen t
<i>Socialrådgiver.</i>	Har afdelingen en socialrådgiver til rådighed kan det være hensigtsmæssige med kontakt til denne, da NS ofte er en kronisk sygdom, som kan kræve mange kontroller på sygehuset. Højddosis prednisolon kan hos enkelte patienter umuliggøre deltagelse i daginstitution/skole grundet de psykiske bivirkninger men også pga. øget risiko for bakterielle infektioner. Ovenstående er en individuel vurdering fra patient til patient.

Behandling af relaps

80-90% af patienter med idiopatisk NS vil udvikle relaps og behandles med:

Prednisolon 60 mg/m²/dag fordelt på 1 eller 2 doser, max 60 mg/dag indtil urinen er proteinfri i tre på hinanden følgende dage .

Derefter:

Prednisolon 40 mg/m²/hver anden dag (max 40 mg/2. dag) fordelt på 1 eller 2 doser i 4 uger.

Calcium og D-vitamin tilskud genoptages under prednisolonbehandlingen

Udtrappingsplan efter 1. relaps kan være identisk med udtrapping efter debut af NS..

Supplerende behandling kan være lige så påkrævet under et relaps som ved debut, men oftest kommer patienterne tidligere ind ved relaps og er ikke så derangede.

Behandling af frequent relapse/steroiddependens (FR/SD)

Mere end halvdelen af patienterne med relaps af idiopatisk NS udvikler FR eller SD og får behov for supplerende immunosuppressiv behandling for at nedsætte relapsrisikoen og dermed steroidbyrden. Opstart af steroidbesparende supplerende behandling er en specialstopgave og disse patienter skal henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion i børnenefrologi jvf.

Specialeplanen for pædiatri. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke data, der understøtter hvilken supplerende behandling der bør være 1. valg. Calcineurin-inhibitorer i form af cyclosporin A (CyA)(13), tacrolimus samt B-celle antistoffet rituximab(14) har vist signifikant at reducere relapshyppigheden, hvilket også ses ved Cyclofosamid(15) samt MMF (mycophenolat mofetil)

omend sidstnævnte har vist sig underlegne som monoterapi sammenlignet med CyA(16). Senest har levamisole vist at reduceret relaps hyppighed ned NS, men stoffet er aktuelt ikke indregistreret i Danmark. Se bilag 1 under appendix

Behandling af steroidresistent nefrotisk syndrom (SRNS)

Steroidresistens er et prognostisk dårligt tegn og indebærer høj risiko for udvikling af terminal nyreinsufficiens. Disse patienter skal iht. Specialeplanen for Pædiatri henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion i børnenefrologi med henblik på nyrebiopsi og supplerende behandling.

Behandlingen tilstræber at reducere proteinurien mest muligt samt at være så nyrebeskyttende som muligt. Calcineurininhibitorer har vist sig at reducere graden af protein i urinen(17), hvorfor disse patienter oftest vil blive behandlet med en kombination af Tacrolimus/CyA samt en ACE-inhibitor (fx Ramipril 2,5-10 mg). Derudover kan der være indikation for tillæg af Mycophenolat mofetil ved specifikke glomerulonefritter. Behandlingen af patienter med SLE og IgA nefrit vil ikke blive berørt her.

Monitorering

Alle børn med idiopatisk NS skal følges i hospitalsregi og monitoreringsgraden afhænger af om der er tale om debut eller relaps samt sværhedsgraden af nefrosen.

Monitorering ved debut

- Patienten indlægges ved debut af NS Alternativt tæt ambulant opfølgning.
- Vægten kontrolleres dagligt og blodtryk to gange dagligt. Urinstiks dagligt.
- Spoturin til Protein/Kreatinin ratio og/eller Albumin/Kreatinin ratio to gange ugentligt. Observation af diurese så længe barnet er oligurisk.
- Blodprøver i form af Hgb, CRP, p-Na⁺, p-K⁺, p-Albumin, p-Kreatinin, p-Karbamid efter behov. Ikke indikeret dagligt ved stabil patient (stationær vægt, normotensiv, normal nyrefunktion)
- Ved opstart af diuretisk behandling kontrolleres blodtryk, nyrefunktion og elektrolytstatus dagligt de første dage.
- Ses minimum 1 gang ugentligt til klinisk kontrol samt BT, vægt, urinstiks for glukose og protein, u-ACR og evt. blodprøver frem til remission.
- Patienter, der er i højdosis prednisolonbehandling, skal ses en gang ugentligt til blodtryk og urinstiks, obs glukosuri og proteinuri. Derudover skal temperatur over 38,5 og/eller påvirket almen tilstand under pågående prednisolonbehandling føre til lægehenvendelse og optimalt vurdering på pædiatrisk afdeling.
- Når patienten er i remission, er den videre kontrol i ambulant regi. Ca. en gang pr måned de første tre mdr. efter debut, herefter hver 3 mdr. Der måles blodtryk, vægt og højde samt urinstiks. Ved stabil remission kan patienten afsluttes et år efter debut. Skal dog ved afslutning informeres om at NS kan opstå igen senere i løbet af barnealderen.

Relaps af NS

Diagnose og behandling kan som udgangspunkt foregå i ambulant regi. Ved et mistænkt relaps:

- Blodprøve: Hgb, CRP, p-Na⁺, p-K⁺, p-Albumin, p-Kreatinin, p-Karbamid, calcium-ion, D-vitamin status, TSH, frit T4 samt u-albumin/kreatinin ration på spot urin.
- Vægt, temperatur og blodtryk.
- Ved stabil patient klinisk kontrol en gang pr uge i ambulant regi frem til remission.
- Udredning og behandling af evt udløsende infektion

Komplikationer til NS

Sygdomsrelaterede komplikationer er efterhånden meget sjældne i DK. De vigtigste:

- *Infektion.* Typisk invasiv pneumokokinfektion, som skal behandles straks og aggressivt, i denne patientkategori skal man være opmærksom på spontan bakteriel peritonitis hos patienter med ascites.
- *Thromboemboliske episoder.* Ved mistanke: CT med venografi
- *Nyreinsufficiens.* Ved påvirkede nyrefunktionsparametre må man overveje om der er tale om anden årsag til NS end idiopatisk. Forbigående nyrefunktionspåvirkning kan ses ved idiopatisk NS – årsag ukendt. OBS hypovolæmi og prærenalt nyresvigt.
- *Hyperlipidæmi:* kortvarig og forbigående hos patienter med idiopatisk NS. Hos patienten med det svært behandleligt NS bør medicinsk behandling overvejes.
- *Hypofosfatæmi:* Ses ved længerevarende svær NS og Substitueres

Behandlingsrelaterede komplikationer:

- *Steroidbivirkninger.* Alle børn bliver cushingoide med karakteristisk udseende og glubsk appetit. Pga. risiko for udvikling af hypertension og diabetes bør blodtrykskontrol og urinstiks måles jævnlig under behandling med binyrebarkhormon. Forældrene skal informeres om at psykiske ændringer som gråd-labilitet, aggressivitet, etc. ses meget hyppigt hos børn i steroidbehandling, men også at de forsvinder igen. Ved svære striae bør patienten henvises til dermatolog mhp. vurdering og evt. laserbehandling.
- *Katarakt.* Længerevarende steroidbehandling medfører risiko for præmatur kataraktudvikling. Der anbefales kontrol hos øjenlæge efter 3 måneders steroidbehandling og derefter iht. vejledning fra øjenafdelingen.
- *Gastritis og ulcus.* Ved øvre abdominale smerter, halsbrand, sure opstød og melæna skal der opstartes PPI behandling. Gastroskopi må udføres på vid indikation(18).
- *Iatrogen binyrebarkinsufficiens.* Udredes og behandles efter DPS vejledning

Vaccinationsanbefalinger:

Di-te-ki-pol-Hib- og pneumokok vaccination gives jf. det almindelige vaccinationsprogram men på tidspunkter hvor patienterne *ikke* behandles med prednisolon.

Vaccination med levende-svækkede virus/bakterier (MFR og evt varicella zoster vaccination) udgør et særligt problem og bør først gives når:

1. Patienten har afsluttet prednisolon kur
2. Tidligst 3 mdr efter behandling med Cyclophosfamid (eller andre alkyniserende midler)
3. Tidligst 1 mdr efter ophør med Calcinerin inhibitorer eller MMF.
4. Tidligst 6 mdr efter at B-cellerne normaliseres efter rituximab behandling.

Patienterne kan afsluttes efter et år uden medicinering og relaps.

Referencer

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

$$\text{Overflade areal m}^2 = \frac{\sqrt{\text{højde(cm)} \times \text{vægt (kg)}}}{60}$$

Bilag 1

Præparater og dosering:

Tacrolimus (Prograf, Adport, Modigraf, Advagraf, Dailiport)

Dosis: Initialt 0,1-0,15 mg/kg fordelt på 1 eller 2 doser, dosis vejledes af blod-tacrolimus. Prøven tages medicinfastende 12-13 timer efter sidste dosis og der stiles mod terapeutisk niveau på 3-5 µg/L.

Fordele: Få bivirkninger og i modsætning til CyA ses gummehypertrofi og hypertrichosis sjældent. Fås som depot med administration x1 dagligt samt som pulver til opslæmning.

Ulemper: Langvarig behandling med risiko for nefrotoksicitet. Der stiles mod relapsfrihed i 1 til 2 år inden seponering/udtrapning forsøges. Mange interaktioner.

Cyklosporin A (Sandimmun)

Dosis: Initialt 4-6 mg/kg fordelt på 2 doser. Dosis vejledes af C2 blodværdi med et terapeutisk niveau på 300-500 nmol/l eller C12 med værdi omkring 80 nmmol/L.

Fordele: Veldokumenteret effekt og relativt få bivirkninger.

Ulemper: Nefrotoxicitet er velbeskrevet. Gummehypertrofi og hirsutisme ses ofte.

Cyclosporindependens er velbeskrevet og patienter risikerer relaps ved seponering. Der stiles mod relapsfrihed i 1 til 2 år før seponering/udtrapning forsøges. Mange interaktioner

Forud for opstart af CyA/tacrolimus skal der tages hæmatologisk status, leverstatus, væsketal inkl. Kreatinin, varicelantistof-titer, og interferon-gamma (TB).

Når det terapeutiske niveau er nået, følges patienten med klinisk kontrol hver 3. mdr inkl. blodprøver: hæmatologisk status, leverstatus, magnesium, blodsukker, væsketal inkl. kreatinin samt plasma koncentration af CyA/tacrolimus. Ved længerevarende behandling over 2-3 år kan nyrebiopsi overvejes grundet nefrotoxicitet beskrevet ved begge præparater.

Mycophenolat mofetil (CellCept, Myfenax)

Dosis 1200 mg/m² fordelt på 2 doser. (max dosis 3000 mg/dag)

Fordele: Veldokumenteret effekt.

Ulemper: Dosis afhængige gastrointestinale bivirkninger i form af mavesmerter, diarre, kvalme og opkastninger.

Patienten følges med klinisk kontrol hver 3. mdr inkl. blodprøver: hæmatologisk status inklusiv differentialtælling, leverstatus, væsketal inkl. kreatinin.

Levamisole

Dosis 2 – 2,5 mg/kg/2. dag (max dosis 150 mg)

Fordele: Veldokumenteret effekt og relativt få bivirkninger.

Ulemper: Leukocytopeni, leverfunktionspåvirkninger og udslæt er beskrevet.

Patienten følges med kontrol hver 3. måned inkl blodprøver med hæmatologisk status inkl differentialtælling samt leverstatus.

Rituximab(Mabthera)

Dosis: Induktionsbehandling 375 mg/m² der gives iv fra 1 til 4 gange med 7 dage mellem infusionerne. Vedligeholdelsesdosis er 375 mg/m² som en eller to doseringer. (Max dosis 1000 mg)

Fordele: Veldokumenteret og yderst effektiv i forebyggelse af relaps.

Ulemper: Ikke godkendt og kun kortvarigt anvendt til børn med NS, så langtidseffekten er ukendt. Desuden er behandlingsstrategi ift. CD19/20 celle recovery og relapsrisiko uafklaret. Der er beskrevet agammaglobulinæmi, myokardit samt et rapporteret dødsfald i forbindelse med rituximabbehandling af NS patienter.

Forud for initialbehandling skal der tages hæmatologisk status, leverstatus, væsketal inkl. kreatinin, varicelantistof-titer, interferon-gamma (TB), hepatitis serologi status, CD19/20 celletal, IgG, IgM og IgA.

Herefter klinisk kontrol hver 1-3. mdr inkl. blodprøver - hæmatologisk status, leverstatus, væsketal, CD19/20 celletal, IgG, IgM og IgA. Behandlingsmål er CD19/20 celledpletion og rituximab vedligeholdelse behandling beror på individuel vurdering.

Cyklofosamid

Dosis: 2 mg/kg/dag i 12 uger

Fordele: Veldokumenteret effekt og kort behandlingsperiode.

Ulemper: Hyppige bivirkninger i form af leukopeni, trombocytopeni, og risiko for infektion.

Brugen er begrænset af risiko for gonadotoxicitet da kumulative doser over 200-300 mg/kg er associeret med azospermi hos postpubertale drenge. Behandlingen er derfor primært forbeholdt piger samt præpubertale drenge.

Reference List

1. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981) *J Pediatr* 98:561-564
2. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S (2010) Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1299-1304
3. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS (1985) Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370
4. Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H (1996) Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:740-741
5. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ (2005) Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 147:202-207
6. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grunfeld JP, Niaudet P (2003) Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 41:550-557
7. Mubarak M, Kazi JI, Lanewala A, Hashmi S, Akhter F (2012) Pathology of idiopathic nephrotic syndrome in children: are the adolescents different from young children? *Nephrol Dial Transplant* 27:722-726
8. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, Van Damme-Lombaerts R, Palcoux JB, Cachat F, Lavocat MP, Bourdat-Michel G, Nobili F, Cochat P (2009) Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 24:1525-1532
9. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K (2015) A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 87:225-232
10. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van RN, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, van der Heijden AJ, Nauta J (2013) Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:149-159
11. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:907-913
12. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24:775-782
13. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M (2008) Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 73:1167-1173

14. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y (2014) Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 384:1273-1281
15. Barratt TM, Soothill JF (1970) Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2:479-482
16. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:2013-2020
17. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7:56-63
18. Harboe KM, Midgaard H, Wewer V, Cortes D. (2012) Udvikling af perforeret ulcus ventriculi under højdosis prednisolon i barnealderen. *Ugeskr Læger* 174(39):2308-10

Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome children 2016, Cochrane

“The non-immunosuppressive management of childhood NS” *Ped Neph* 2016

KDIGO guidelines