

Nr. 1 2003

## Anbefalinger for undersøgelse og behandling af børn med ideopatisk nefrotisk syndrom

Anita Hansen, Dina Cortes, Jesper Thaarup og Karen Vitting Andersen  
Dansk Pædiatrisk Selskabs Nefro-urologiudvalg

Korrespondance til: Overlæge Anita Hansen Børneafdeling L, Post 148, Amtssygehuset i Gentofte Niels  
Andersensvej 65 DK-2900 Hellerup  
E-mail: [Aniha@gentoftehosp.kbhamt.dk](mailto:Aniha@gentoftehosp.kbhamt.dk)



### [Indholdsfortegnelse](#)

[Indledning](#)

[Definitioner](#)

[Undersøgelser](#)

[Behandling](#)

[Monitorering under behandling](#)

[Komplikationer](#)

[Forebyggelse af komplikationer](#)

[Litteraturliste](#)

Til top ▲

## INDLEDNING

Nefrotisk syndrom (NS) defineres som en tilstand med udtalte ødemer, proteinuri ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{time}$  eller  $> 1 \text{ g/m}^2/\text{døgn}$  eller protein/creatinin ratio  $> 200 \text{ mg/mmol}$ ) samt hypoalbuminæmi (se albumin  $<360 \text{ mikromol/l}$  eller  $<25 \text{ g/l}$ ).

Ubehandlet er NS en tilstand med mange komplikationer og høj mortalitet. Mortaliteten skyldes langt overvejende bakterielle infektioner som cellulitis, peritonitis eller pneumoni, oftest forårsaget af *Diplococcus pneumoniae* eller *E. Coli*. Der er desuden risiko for tromboemboliske komplikationer specielt hos immobiliserede patienter med hyperlipidæmi og hypovolæmi. Til trods for de massive ødemer kan der være svær hypovolæmi, som sammen med plera- og pericardieexudation giver risiko for kardial inkompensation og kredsløbssvigt.

Udover de komplikationer der er en umiddelbar følge af den nefrotiske tilstand er der især for patienter med steroidresistent NS en stor risiko for at udvikle nyreinsufficiens. Ved sygdomsdebut er steroidresistens samt hæmaturi prædiktorer for en øget risiko for indenfor en årrække at ende i kronisk nyreinsufficiens. Nefrotisk syndrom er en relativt sjælden tilstand hos børn. Incidensen er 2 pr 100.000 med en prævalens på 16 pr. 100.000. Kønsfordelingen piger/drenge er 1:2 og 2/3 debuterer inden de er 5 år.

Nefrotisk syndrom har en tendens til at recidivere og de fleste af børnene vil opleve  $> 1$  episode.

Årsagen til det nefrotiske syndrom kendes sjældent hos børn. Histologisk undersøgelse af nyrevævet viser hos børn langt overvejende såkaldt minimal change forandringer i glomeruli. Minimal change betegner glomeruli uden lysmikroskopiske forandringer, dog ses der ved elektronmikroskopi fusion af fodprocesserne. Det betegnes Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS). Langt de fleste tilfælde går i remission på steroidterapi. Korrelationen mellem MCNS og steroidfølsomhed er så god at nyrebiopsi normalt er unødvendig ved første episode (1,2).

Nogle børn har dog underliggende glomerulære forandringer, som fokal segmental glomerulosclerose (FSGS), mesangioproliferative, membranproliferative eller membranøse glomerulonefritter og IgA nefritis. Disse sidst nævnte er ofte komplikationer til system sygdomme som Shönlein-Henochs purpura eller LED. De fleste af disse vil præsentere sig med steroidresistens (SRNS).

I praksis er den underliggende histologi af mindre betydning for valg af behandling end det faktum, at der er tale om steroidresistens.

Til top ▲

#### DEFINITIONER(2):

**Nefrotisk syndrom** (NS) defineres som en tilstand med udtalte ødemer, proteinuri ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{time}$  eller  $>1 \text{ g/m}^2/\text{døgn}$  eller protein/creatinin ratio  $>200 \text{ mg/mmol}$ ) samt hypoalbuminæmi (se-albumin  $<360 \text{ mikromol/l}$  eller  $<25 \text{ g/l}$ )

Man taler om **delvis remission** når urinen har været proteinfri i 3 på hinanden følgende dage, og om **total remission** når urinen er proteinfri og se-albumin normaliseret.

**Relapse:** Stix for protein ++ eller mere i 3 på hinanden følgende dage efter at der har været remission.

Ved ”**frequent relapse**” får et barn, der har responderet på den initiale behandling relapse 2 gange inden for 6 mdr. eller 4 gange i løbet af et hvilket som helst år.

Man benytter betegnelsen ”**steroidafhængighed**”, hvis et barn under eller indenfor 2 uger efter endt steroidbehandling, får recidiv af NS.

Ved **steroid resistens eller non-response** er urinen ikke proteinfri trods 4 ugers steroidbehandling.

Til top ▲

#### UNDERSØGELSER

Initialt kontrolleres hæmatologisk status, infektionsparametre samt albumin, elektrolytter, kreatinin, carbamid, complement C3, immunoglobuliner, triglycerider, kolesterol, calcium og fosfat. Ved mistanke om sekundært NS suppleres med ANA, anti-DNA, ANCA og hepatitisserologi.

Urinen mikroskoperes dagligt og hvis dette ikke er muligt udføres stix-undersøgelse. Der gøres kvantitativ u-proteinbestemmelse på døgnurin, eller hvor døgnurinopsamling er besværlig v.h.a. u-protein/u-kreatinin ratio. Undersøgelsen udføres på en morgenurin. Den normale ratio er  $< 20 \text{ mg protein / mmol kreatinin}$  og  $200 \text{ mg/mmol}$  svarer til niveauet for nefrotisk proteinuri (3).

Vægt og BT kontrolleres dagligt evt. oftere.

Hos dårlige patienter med svære ødemer kan der være indikation for R.U. af thorax m.h.p. exudater og infiltrater, samt for ultralyds undersøgelse af abdomen m.h.p. ascites.

#### Indikationer for nyrebiopsi

Ved symptomdebut er der normalt ikke indikation for nyrebiopsi, medmindre der er kliniske fund som tyder på anden ætiologi end MCNS

Vedvarende hæmaturi, lavt complement C3 og påvirket nyrefunktion tyder på, at der foreligger en nefritisk tilstand.

Hos piger  $> 12$  år er NS hyppigere en følge til system sygdom og hos småbørn  $< 9$  måneder kan diagnosen være congenit NS.

Børn der ikke har effekt af steroidbehandling efter 4 ugers behandling vil ofte have anden ætiologi end MCNS.

Udover ovenstående anbefales det af de fleste, at der foretages nyrebiopsi inden skift til behandling med cytotoxiske stoffer eller andre immunosuppressive stoffer end prednisolon/prednison.

Til top ▲

## BEHANDLING

Behandlingen skal stile mod at stoppe proteinurien, hindre recidiv og være så atoksisk som muligt.

Systemisk steroid har en gunstig effekt på sygdommen, idet mere end 95 % af børn med MCNS responderer på steroidbehandling. ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) anbefalede i 1970'erne et, ikke evidence baseret, behandlingsregime med prednison 60 mg/m<sup>2</sup>/dg i 4 uger efterfulgt af 40 mg/m<sup>2</sup>/3 consecutive dage ud af 7 i yderligere 4 uger(4).

Senere studier har stort set alle været sammenligninger med disse anbefalinger. Man kan konkludere, at der efter den initiale højdosisbehandling med fordel kan gives hver anden dags behandling i stedet for 3 ud af 7 dage(5). De fleste studier viser, at lang initial behandling (også længere end 6 uger), hindrer hyppige recidiver og dermed giver et lavere totalt steroidforbrug inden for de første år. Bivirkningsprofilen sætter dog en begrænsning for hvor langvarig steroidbehandling der kan anbefales. En behandlingsvarighed på 6 + 6 uger synes at give en lavere recidiv frekvens og et lavere total forbrug af systemisk steroid det første år efter sygdomsdebut, uden at der optræder meget alvorlige bivirkninger.(6-12)

Bivirkningerne ved den langvarige glucocorticoidbehandling er dog velkendte. Hos børn synes ikke mindst de psykiske bivirkninger at være belastende.

Små, men randomiserede undersøgelser har vist at cyklofosamid og chlorambucil har en gunstig effekt på NS (11,13-18), hvorimod Azathioprine ikke har effekt ved NS (19). Brugen af cyklofosamid og chlorambucil er begrænset af risikoen for gonadotoxicitet og cancerogenitet. Behandlingsperioden er 8 - 12 uger. Steroidafhængige ptt. synes at have fordel af 12 frem for 8 ugers behandling (13).

Cyklosporine har en gunstig effekt på MCNS, men patienterne får ofte tilbagefald når behandlingen aftrappes eller seponeres. De fleste patienter er afhængige af behandling som kan blive nødvendig i flere år. De fleste patienter oplever, i modsætning til ved glucocorticoidbehandlingen, kun få subjektive bivirkninger (20,21). På grund af cyklosporins nefrotoxicitet skal behandlingen nøje monitoreres.

Nyere mindre studier tyder på, at tacrolimus og ormemidlet levamisol samt mycophenolat i nogle tilfælde kan få en plads i behandlingen af ellers behandlingsresistente tilfælde af NS (18,22-24).

ACE-hæmmere har en antiproteinurisk effekt og vinder mere og mere indpas i behandlingen af børn der ikke har fuldt tilfredsstillende effekt af steroidbehandlingen.

De anbefalede behandlingsregimer bliver således:

### **Initialbehandling**

De aktuelle anbefalinger ved 1. episode med NS er:

**Prednisolone/prednison 60 mg/m<sup>2</sup>/dag(max 80 mg) i 6 uger efterfulgt af 40 mg/m<sup>2</sup>/2.dag i yderligere 6 uger.**

### **Relapsebehandling**

Mere end 2/3 af børnene oplever > 1 episode med NS enten under eller efter den initiale steroidbehandling. Ingen undersøgelser har kunnet vise fordel ved en langvarig højdosis behandling ved recidiver og anbefalingen er derfor:

**Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/dag (max 80 mg) til 3 consecutive dage uden proteinuri efterfulgt af 40 mg/m<sup>2</sup>/2.dag i 4-6 uger.**

Ved hyppige recidiver må man efter den relativt høje behandlingsdosis givet hver anden dag trappe langsomt ud af behandlingen m.h.p. at titrere sig frem til den laveste dosis, der hindrer recidiv.

### **Behandling ved steroidafhængighed eller frequent relapse**

For børn, der udvikler steroidafhængighed, eller har så mange tilbagefald at steroidbivirkningerne er for svære, kan der forsøges behandlingsskift til enten

#### **Cyklosporine på 6 mg/kg/dag fordelt på 2 doser**

eventuelt suppleret med en lille dosis prednison/prednison.  
eller

#### **Cyklofosamid 2mg/kg/dag i 12 uger eller chlorambucil 0.15 mg/kg/dag i 8 uger**

suppleret med prednison/prednison 20-40 mg/m<sup>2</sup> hver anden morgen  
Behandling af børn med steroidresistent NS (SRNS)

Er der ikke response efter 4 ugers steroidbehandling bør der foretages nyrebiopsi inden behandlingsskift, for at stille en så sikker histologisk diagnose som muligt, og for senere at kunne monitorere evt. nefrotoksiske bivirkninger af de stoffer man behandler med.

Patienter med SRNS har ofte histologiske forandringer der prædikerer en dårligere prognose og behandlingen stiler derfor ikke blot mod at bringe patienten ud af den nefrotiske tilstand, men også mod at hindre eller forhale tidspunktet hvor patienten bliver kronisk nyreinsufficent. For behandling af sekundære NS henvises til speciallitteraturen.

Det er ikke i øjeblikket muligt at opstille evidensbaserede kriterier for hvordan SRNS skal behandles, men der vil som oftest være tale om glucocorticoidbehandling i kombination med ACE-hæmmer og evt andet immunosupprimerende stof.

Uanset det histologiske svar vil den immunosuppressive behandling dog i første omgang være enten

#### **Cyklofosamid 2mg/kg/dag i 8 uger eller chlorambucil 0.15 mg/kg/dag i 8 uger**

suppleret med prednison/prednison 20-40 mg/m<sup>2</sup> hver anden dag  
eller

#### **Cyklosporine 6 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.**

Ved LED-nefritis vil der normalt altid være behov for kombinationsterapi, der henvises til speciallitteratur.

[Til top ▲](#)

### **MONITORERING UNDER BEHANDLING**

Under glucocorticoidbehandling bør BT kontrolleres initialt dagligt senere efter behov. Urinen stix-undersøges for protein og glucose. Ved langtidsbehandling bør der en gang årligt undersøges for begyndende katarakt.

Reversibelt fald i nyrefunktionen er beskrevet under cyklosporinebehandling. Behandlingen monitoreres med kontrol af nyre-, lever- og hæmatologiske parametre, serum niveauet af cyklosporine samt kontrol af blodtryk. I starten monitoreres med dages interval, herefter med 3 måneders mellemrum. Ved tegn på nyrepåvirkning bør seponering eller dosisreduktion overvejes, medmindre der ikke er behandlingsalternativer. Mindst en gang årligt kontrolleres nyrefunktionen, bedst som CrEDTA-clearance, det er derimod diskutabelt om gentagne nyrebiopsier er indicerede som et led i behandlingmonitoreringen.

Under behandling med cyklofosamid eller chlorambucil monitoreres behandlingen med initialt daglige, senere 1-2 ugentlige kontroller af de hæmatologiske parametre

[Til top ▲](#)

**KOMPLIKATIONER**

Invasive bakterielle infektioner som sepsis eller peritonitis kræver hurtig behandling med intravenøs indgift af antibiotikum.

Ved svær **hypovolæmi**, som ofte viser sig med hypotension og mavesmerter, kan med forsigtighed gives intravenøs infusion af proteinkoncentrat f.eks 20% albumin. Virkningen er dog ganske kortvarig og øger proteinurien, hvilket er uheldigt. Proteinuri har en direkte skadelig effekt på nyreparenkymet - specielt de proximale tubuli.

**Ved svære ødemer og risiko for kardiell inkomensation** kan der forsøges diuretisk behandling – forsigtighed bør udvises især ved mistanke om hypovolæmi, og behandling med loop-diuretikum bør derfor ofte gives i kombination med albumininfusion f.eks albumin 20 % 5 ml/kg/over 2-3 timer kombineret med furosemid 1 mg/kg midtvejs i infusionen og 1 mg/kg efter infusionen.

Ødemerne kræver normalt ikke behandling, men hvis generne er for store kan anvendes loop-diuretikum, f.eks furosemid, alternativt spironolakton evt. tillige suppleret med thiazid. Man skal være opmærksom på at bl.a. furosemid bindes til albumin, og derfor hurtigt udskilles med urinen ved svær proteinuri. Ofte bør dosis af diuretikum derfor være væsentligt større end til patienter uden proteinuri. Start med 1-2 mg/ kg og øg dosis afhængig af effekten. Forsigtighed bør udvises da disse patienter ofte er intravaskulært væskedepleterede.

Akutte tromboemboliske komplikationer er sjældne og bør behandles i tæt samarbejde med koagulationslaboratorier, der kan vejlede i det enkelte tilfælde.

Til top ▲

**FOREBYGGELSE AF KOMPLIKATIONER**

Infektioner udgør langt de fleste alvorlige komplikationer hos patienter med NS. Der er derfor ofte behov for infektionsprofylakse mod især *Diplococcus Pneumoniae* og andre bakterier. Virusinfektioner som mæslinger og skoldkopper udgør dog også en risiko.

Nogle vil vælge at give **penicillinprofylakse** til patienter så længe proteinindholdet i plasma er lavt. Der findes ingen evidencebaserede studier, der kan vise gavnlige effekt af antibiotikaproylakse. Ved udvikling af luftvejssymptomer hos et barn med NS og lavt se-albumin kan penicillinbehandling overvejes inden alvorlige symptomer udvikles. Børn med NS har tillige en let øget risiko for at få urinvejsinfektion (formentlig p.g.a. lav urinproduktion) og ved symptomer bør evt. infektion diagnosticeres og behandles.

Ved **exposition for skoldkopper anbefales**, til børn der ikke har haft sygdommen, acyklovir i håb om at opnå et subklinisk forløb hvor der dannes antistoffer (25).

Ved **exposition for morbilli** anbefales gammaglobulin til uvaccinerede børn.

**Vaccinationer** udgør et særligt problem. Vaccination mod *Diplococcus Pneumoniae* bør tilbydes alle børn, der har haft en episode med NS. Vaccinationen kan gives når steroidbehandlingen er ophørt og formålet er at hindre alvorlige infektioner med pneumocokker ved et evt. senere recidiv. Der findes polyvalente vacciner, der kan yde beskyttelse mod flere pneumocoksstammer. Problemet er, at vaccination ikke kan udføres under steroidbehandlingen og ved et senere recidiv mistes en stor del af immuniteten i forbindelse med proteinurien. Desuden svarer patienter med NS, også uden steroidbehandling dårligere på vaccination end raske personer, og der er risiko for at vaccinationen kan fremprovokere et recidiv.

En anden vaccinationsproblematik udgør vaccination med levende svækket vaccine til uvaccinerede børn i langtidsbehandling med immunosuppressive stoffer. Det er endnu uafklaret hvad der kan anbefales så indtil videre bør man undlade brug af levende vacciner til disse patienter.

**Tromboseprofylakse** med f.eks. tinzaparin (innohep) 50 ie/kg/dag i en dosis givet s.c. bør overvejes hos meget dårlige, immobiliserede og hypovolæmiske patienter.

For at forebygge **knogledemineralisering** bør børn i glucocorticoidbehandling have en børne vitamin/mineraltablet daglig for at sikre indtaget af især D-vitamin. Børn der indtager < 500 ml mælkeprodukter daglig bør tillige have calciumtilskud, 400-500 mg daglig.

Til top ▲

**Litteraturliste:**

1. International Study of Kidney Disease in Children The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
2. Barratt TM et al. British Association for Ped nephro. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1994; 70: 151-157.
3. Elises JS, Griffiths PD, Hocking MD, Taylor CM, White RHR. Simplified quantification of urinary protein excretion in children. *Clin Nephrol*. 1988; 30: 225-229
4. Arneil GC. The nephrotic syndrome. *Ped Clinic of North America* 1971; 18: 547-559.
5. "Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie". Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1981; 135(3): 229-237.
6. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152(4): 357-361.
7. "Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie". Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988 ;1(8582):380-383.
8. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int*. 1999 ; 55 (suppl 70) S1-S16.
9. Bagga A, Hari P, Scriverastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 824-827.
10. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 380-387.
11. Brodehl J, Krohn HP, Ehrich JH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoid nephrosis): cooperative studies of the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Klin padiatr* 1982 ; 194(3): 162-165.
12. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticoid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83: 45-51
13. "Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie". Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62(11): 1102-1106.
14. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamide in the Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 1976; 57(6): 948-951.
15. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide in frequent relapsing minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1974; 84: 825-830.
16. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1147-1150.
17. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, Soothill JF. Comparative trial of 2 weeks and 8 weeks cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 1973; 48: 286-290.
18. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-1927.
19. Abramowicz M, Barnett HL, Edelman CM, Greifer I, Kobayashi O et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report from the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1(7654): 959-961.
20. Brodehl J, Brandis M, Helmchen U, Hoyer PF, Burghard R, Ehrich JH et al. Cyclosporine A treatment in children with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Klin Wochenschr* 1988; 66(22): 1126-1137.
21. Hoyer PF, Brodehl J, Ehrich JH, Offner G. Practical aspects in use of cyclosporin in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1991; 5(5): 630-638.
22. Drachman R, Schlesinger M, Alon U, Mor J, Etzioni A, et al. Immunoregulation with Levamisol in Children with Frequently Relapsing Steroid Responsive Nephrotic Syndrome. *Acta Pædiatr Scand* 1988; 77: 721-726.
23. Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome with Levamisol. *Acta Pædiatr Scand* 1984; 73: 637-641.
24. Metha KP, Ali U, Kutty M, Kolhatkar U. Immunoregulatory treatment for minimal change nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61: 153-158.
25. Goldstein SL, Somers MJG, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 305-308.

Anbefalingerne baserer sig på flere artikler end de 25 anførte referencer. Fuldstændig litteraturliste kan fås hos ved henvendelse til forfatterne.