

## Idiopatiskt nefrotiskt syndrom hos barn

Idiopatiskt nefrotiskt syndrom drabbar 2-3 barn per 100.000 och år (fr.a. före skolåldern) och är dubbelt så vanligt hos pojkar som hos flickor.

### Nefrotiskt syndrom definieras

- massiv proteinuri (U-alb/krea >400 mg/mmol, U-alb >50 mg/kg/dygn)
- hypoalbuminemi (S-albumin <25 g/L)
- perifera ödem (och hyperkolesterolemi)

80 % (gäller barn <12 år) har MCNS (minimal change nephrotic syndrom), övriga mer komplicerade diagnoser

## Handläggning vid nydebuterad nefros hos barn >1 år

### 1. Inläggning på barnklinik

### 2. Prover

Blod	Hb, EVF, LPK, TPK, CRP Na, K, Ca, P, albumin, kreatinin C3, C4, ANA varicellaserologi hepatit B och C serologi ev. ADNas, ANCA, antitrombin III, fibrinogen, kolesterol, triglycerider
Urin	urinsticka, U-alb/krea
Övrigt	ultraljud njurar, urinblåsa ev. rtg cor/pulm (övertvåskning? infektion?)

### 3. Övervakning under vårddagen

- vikt och vätskebalans x 2/dygn, bukomfång x 1/dygn
- följ S-albumin, Hb, EVF, krea, CRP, U-alb/krea och urinsticka
- blodtryck x 2-4/dygn

### I det akuta skedet finns en ökad risk för en rad allvarliga komplikationer:

- svåra bakteriella infektioner (inkl. livshotande peritonit och sepsis)
- undervåskning (hypovolemi med risk för pre-/chock)
- övertvåskning (hypervolemi med risk för hjärtsvikt och lungödem)
- hypertoni
- tromboembolism

Vid kliniska symtom på hypovolemi i form av ex. tachykardi, buksmärter, perifer kyla och/eller oliguri är albumininfusion indicerad. Högt Hb, högt EVF stödjer misstanke om hypovolemi.

## Allmän behandling

### 1. Albumininfusion (vid hypovolemi)

- albumin 200 g/l (=20%), 0,5-1g/kg (2,5-5 ml/kg) under 2-4 tim
- kombinerat med furosemid 1 mg/kg (0,5-2 mg/kg) intravenöst efter halva infusionen, upprepas efter avslutad infusion
- kontroll blodtryck, resp och puls

### 2. Försiktighet med vätska och salt

0,5-1 g NaCl/dag (dvs RDI) för att undvika ytterligare viktökning

### 3. Om svåra, besvärande ödem utan hypovolemi kan diuretika övervägas

- furosemid 1-4 mg/kg x 2-3 peroralt alternativt 0,5-2 mg/kg iv
- vid otillräcklig effekt
  - spironolakton 2-3 mg/kg x 1
  - hydroklortiazid 1-2 mg/kg x 1-2
  - metolazon 0,1-0,2 mg/kg x 1-2

Undvik om möjligt diuretikabehandling

## Steroidbehandling vid debut

### Prednisolon

Kan initialt ges som Precortalon intravenöst (samma dos som Prednisolon)

- 60 mg/m<sup>2</sup>/dygn (maxdos 60 mg) per os, kan ges 1 gång/dag, i 4-6 veckor (individualiseras med kortare behandlingstid vid snabb remission eller mycket steroidbiverkningar), följt av
- 40 mg/m<sup>2</sup> (maxdos 40 mg) per os varannan morgon under 4 veckor
- därefter successiv uttrappning under 3 mån

Ulcusprofylax ges vid behov (t.ex. omeprazol 0,8 mg/kg, max 40 mg dagligen)

### Uteblivet steroidsvar efter 4 veckors behandling

Förstärk steroideffekten med pulsar av Solumedrol 15 mg/kg, maxdos 1000 mg, intravenöst 3 dagar i rad.

Skicka också prov för genetisk analys, i första hand NPHS2 (podocin), WT1, NPHS1 (nefrin).

Vid positiv genanalys

- osannolikt med effekt av immunosuppressiv behandling
- undersök eventuella syskon

## Indikation för njurbiopsi

Diskutera med barnnefrolg

### Tidig njurbiopsi

- ålder <12 mån och >12 år
- makroskopisk hematuri
- hypertoni (ej steroidrelaterad)
- sänkt GFR (kreastegring)
- komplementkonsumtion
- positiv ANA
- extrarenala symtom (purpura mm)

### Sen njurbiopsi

- uteblivet svar på steroidbehandling efter 4 veckor
- före insättning av annan immunosuppressiv medicinering än steroider (ex. cyklofosamid, cyklosporin/takrolimus)

## Steroidbehandling vid recidiv

### Prednisolon

- 60 mg/m<sup>2</sup>/dygn (maxdos 60 mg) per os, till 3 dygns proteinfrihet (<1+ albustix alt. u-alb/krea <20), följt av
- 40 mg/m<sup>2</sup> (maxdos 40 mg) per os varannan morgon i 4 veckor
- därefter nedtrappning under 1 mån

## Frequent relapses/steroidberoende

### Prednisolon

Långtidsprofylax med 0,25-1 mg/kg varannan morgon i minst 6-12 månader. Sänk långsamt månadsvis till lägsta recidivfria steroiddos.

I undantagsfall kan daglig steroidbehandling i lågdos övervägas.

Värdera förekomst av steroidbiverkningar inför ställningstagande till ev. ändrad behandlingsstrategi.

## Profylax i samband med andra infektioner

Under pågående infektion rekommenderas barn med pågående varannandagsbehandling med steroider att ta samma dos dagligen under en vecka (dvs dubbla underhållsdosen Prednisolon). Detta kan minska risken för återfall.

## Övrig immunosuppressiv behandling

Samråd med pediatrik nefrolog

### Cyklofosamid (Sendoxan)

#### Indikationer

- frequent relapser och/eller
- steroidberoende där steroider orsakat uttalade biverkningar (försök alltid med Prednisolon långtidsprofylax 0,25 mg/kg varannan dag innan cyklofosamidbehandling)

Insättes när patienten är i remission samtidigt med övergång till Prednisolon varannan dag.

#### Dosering cyklofosamid

2-3 mg/kg/dygn peroralt i 8 veckor (vid steroidberoende 2 mg/kg/dygn i 12 veckor)

Medicinintag på morgonen, riklig dryck (risk för hemorragisk cystit)

Detta ger en maximal totaldos på 168 mg/kg, vilket understiger gonadtoxisk dos (200-250 mg/kg).

Under hela cyklofosamidbehandlingen ges Prednisolon 20-40 mg/m<sup>2</sup> varannan morgon.

Efter avslutad kur nedtrappas steroiderna och utsättes helt inom 1-2 månader.

Intravenös cyklofosamid (500 mg/m<sup>2</sup>/mån x 6) kan övervägas som alternativ till peroral behandling (fr.a. vid non-adherence). Steroider ges samtidigt i nedtrappande dos under 2-3 månader till låg underhållsdos varannan dag (alt. utsättes helt).

#### Kontroll (se information i FASS)

- Hb, LPK, B-celler, TPK, ASAT, ALAT 1 gång per vecka under och minst 2 veckor efter avslutad behandling.
- Vid LPK <3 utsättes cyklofosamid tillfälligt och återinsättes i reducerad dos vid LPK >4.

Patienten instrueras att söka direkt vid alla former av infektionssymtom.

Cyklofosamidbehandling får ej upprepas

### Calcineurin-hämmare (CNI) (cyklosporin eller takrolimus)

Ges under långa tidsperioder och kräver speciell kunskap och uppföljning avseende provtagning, njurfunktionsbedömning, ökad risk för tumörutveckling mm.

Detaljer angående uppföljning inkluderas inte i detta PM.

#### Indikationer

- vid MCNS som efter genomgången cyklofosamid-behandling recidiverat och utvecklat steroidbiverkningar såsom tillväxtretardation, humörförändringar, diabetes, katarakt eller svårbehandlad hypertoni
- steroidresistent MCNS
- efter steroider vid fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS)

#### Startdos

- cyklosporin (Sandimmun Neoral) 150 mg/m<sup>2</sup>/dag fördelat på 2 doser eller
- takrolimus (Prograf) 0,2 mg/kg fördelat på 2 doser

Därefter enligt S-konc (dalvärde 12 timmar). Inställning av cyklosporinkonc. till 50-100 ng/ml eller tacrolimusconc. till 3-5 ng/ml (olika lab olika ref. nivåer).

Se information i FASS inkl. risk för interaktioner med andra läkemedel.

#### Kontroller

2 ggr/v initialt med utglesning till var 3:e månad inkl. provtagning med

- blodstatus, S-krea och S-konc
- njurfunktion med clearance 1 gång per år

Vid CNI-behandling görs rebiopsi efter 2 år eller tidigare vid misstanke om toxicitet, därefter vartannat till vart tredje år

Behandlingsperiod 2-5 år innan försök till utsättning

## MMF mykofenolatmofetil (Cellcept)

kan övervägas i vissa fall som alternativ till calcineurinhämmare

### Rekommenderad dosering

300-600 mg/m<sup>2</sup> x 2/dag (maximalt 2 g/dygn) peroralt (trappas upp till full underhållsdos under 2-3 veckor).

Area under the curve (AUC) för den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) kan kontrolleras (ökad relapse-risk vid AUC <50).

Behandlingsperiod 1-3 år innan försök till utsättning

### Kontroller

- följs initialt med täta kontroller/provtagning enligt FASS
- vid LPK <3 utsättes Cellcept tillfälligt och återinsättes i reducerad dos vid LPK >4

## Rituximab (Mabthera)

### Indikationer

Vid CNI-resistens eller CNI-toxicitet. Bör ske efter individuellt ställningstagande och konsultation med barnnefrolog

### Dosering

375 mg/m<sup>2</sup> intravenöst 1-2 (max 4) ggr till sjunkande CD19/CD20.

### Kontroller

Följ sedan CD19/CD20 1 gång/månad i 3 månader, därefter var 3:e månad.

Fortsatt individuell handläggning. Ställningstagande till Bactrim-profylax. Följ immunoglobuliner

## RAAS-blockad

Blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet med ACE-hämmare (enalapril, captopril) och/eller AT II-antagonist (kandesartan, losartan)

### Indikation

- steroidresistent nefrotiskt syndrom
- andra långdragna nefrotiska syndrom
- vid hypertoni hos nefrospatient

Cave graviditet!

Utsättes tillfälligt vid dehydrering (gastroenterit mm) och ev. inför narkos

Angående doser hänvisas till PM *Hypertoni hos barn* - <http://www.blf.net/nefrolog/index.php>

## Komplikationer

### Infektioner

Barn med nefrotiskt syndrom är infektionskänsliga. Informera familjen. Var frikostig med antibiotika vid misstänkt bakteriell infektion. Individuell bedömning när de kan återgå till skola/dagis, oftast kan de återgå under pågående immunosuppressiv behandling.

### Hyperlipidemi

Kontrollera fastevärden. Kostråd och dietistkonsult till alla nefrospatienter som har ett långdraget/komplicerat förlopp. Vid duration >6 mån kan lipidsänkande behandling med statin vara aktuell.

### Trombosbenägenhet

Trombosprofylax bör övervägas vid en eller flera av följande riskfaktorer

- långdragen massiv proteinuri och lågt p-albumin
- hypovolemi
- pågående diuretikabehandling
- lågt antitrombin III
- högt fibrinogen
- ålder >12 år
- centralvenös infarkt
- svärmobiliserad patient
- hereditet för tromboembolisk sjukdom
- andra kända riskfaktorer

Vitamin K-antagonist per os (Waran, enligt FASS och utifrån PK/INR värden) eller lågdos heparin sc (Fragmin, profylaxdos vid nefros 75E/kg x 1 sc).

Obs! Vid påverkad njurfunktion måste faktor Xa följas

## Vid varicellaexponering

För immunosupprimerad patient utan varicellaimmunitet ges postexpositionsprofylax inom 72 timmar

<10 år	aciclovir 20 mg/kg x 4, max 800 mg x 4
≥10 år	valaciclovir 500–750 mg x 3 (ca 70 – 80 mg/kg/d)

Profylaxen påbörjas snarast och ges i 2 veckor

Vid höga IgG-nivåer mot varicella/zoster-virus ges ej rutinmässigt postexpositionsprofylax

Vid blåsutveckling - akut infektionskonsult.

## Vaccinationer

### Varicella

Rekommenderas om immunitet saknas och patienten är i remission utan immunosuppressiv behandling  
Kan dock även ges vid Prednisolondos <2 mg/kg varannan dag framför allt före start av behandling med CNI

Vaccinering av icke-immuna syskon rekommenderas

### Influensa

Årligen på vida indikationer (inte nasalt levande influensavaccin)

### Pneumokocker

Påfyllnad med 23-valent pneumokockvaccin (Pneumovax) rekommenderas efter avslutad initial behandling med Prednisolon i högdos (efter 4-6 veckor)

### Andra levande vacciner

Får ej ges under skov och/eller pågående immunosuppressiv behandling

## Definitioner

<b>Nefrotiskt syndrom</b>	Massiv proteinuri (>40 mg/m <sup>2</sup> /tim eller >50 mg/kg/dygn eller U-alb/kreat >400 mg/mmol) Hypoalbuminemi (<25g/L) Ödem (Hyperlipidemi)
<b>Remission</b>	Albustix neg eller spår i 3 dagar S-albumin >35 g/L
<b>Recidiv</b>	Albustix 3+, eller U-alb/krea >400, i 3 dagar eller mer och S-albumin<35 g/L
<b>Steroidsvar</b>	Albustix neg eller spår i 3 dagar
<b>Frequent relapses</b>	Minst 2 recidiv inom 6 mån efter initialt steroidsvar eller 4 recidiv inom 12 mån
<b>Steroidberoende</b>	Minst 2 på varandra följande recidiv under pågående, eller inom 2 veckor efter utsatt, steroidbehandling enligt standardschema
<b>Steroidresistens</b>	Uteblivet steroidsvar trots 6 veckors steroidbehandling, alt. efter 4 veckors högdos steroider + 3 Solumedrolpulsar + avvakta 1 vecka

## Referenser

1. Van Husen M, Kemper M. New therapies in steroid-sensitive and steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:881-892
2. Gipson D.S, Massengill SE, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin J-J, Trachtman H, Greenbaum LA. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-757
3. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD 001533
4. KDIGO. *Kidney Int Suppl* 2012;2:163-176 ([http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf))

## Ansvariga

Sverker Hansson, Göteborg  
Svante Swerkersson, Skövde  
Kajsa Åsling Monemi, Stockholm  
Maria Herthelius, Stockholm