

Idiopatiskt nefrotiskt syndrom hos barn

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

Idiopatiskt nefrotiskt syndrom hos barn drabbar 2 - 3 barn per 100 000 och år (majoriteten insjuknar före skolåldern) och är dubbelt så vanligt hos pojkar (jmf flickor).

Nefrotiskt syndrom definieras

- Massiv proteinuri (U-alb/U-kreat >400 mg/mmol, U-alb > 50 mg/kg/dygn)
- Hypoalbuminemi (s-albumin <25 g/L)
- Perifera ödem (och hyperkolesterolemi)

80% (gäller barn 1 - 12 år) har MCNS (minimal change nephrotic syndrome), övriga mer komplicerade diagnoser vilka inte tas upp i dessa riktlinjer.

Handläggning vid nydebuterad nefros hos barn > 1 år

1. Inläggning på barnklinik

2. Prover

Blod	Hb, evf, LPK, TPK, CRP albumin, kreatinin, cyst C, Na, K, Ca, P C3, C4, ANA Varicella serologi (immunitet?) ev. hepatit B, C serologi, ANCA, antitrombin III, fibrinogen, (kolesterol, triglycerider)
Urin	urinsticka, U-alb/krea
Övrigt	Ultraljud njurar, urinvägar Ev.rtg cor-pulm (övervätskning? infektion?)

3. Övervakning under vårdtid

- Vikt och vätskebalans x 2/dygn, bukomfång x 1/dygn
- Följ s-albumin, Hb, evf, krea, Na, K, CRP, u-alb/krea, urinsticka
- Blodtryck, puls, andningsfrekvens x 2 - 4/dygn

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

- svåra bakteriella infektioner (inklusive livshotande sepsis och peritonit)
- undervätskning (hypovolemi med risk för prechock, intravasal dehydrering kan förekomma parallellt med ödem och viktuppgång)
- övervätskning (hypervolemi med risk för lungödem)
- hypertoni
- trombembolism

Vid kliniska symptom på hypovolemi (ex. takycardi, buksmärter, perifer kyla, oliguri, högt Hb/evf) är albumin-infusion indicerad. Se under allmän behandling nedan.

Steroidbehandling vid debut

- Prednisolon per os 60 mg/m²/dygn (maxdos 60 mg), uppdelat på 1-3 doser, under 4-6 veckor (individualiseras med kortare behandlingstid vid snabb remission eller mkt steroidbiverkningar), följt av
 - Prednisolon 40 mg/m² varannan morgon (maxdos 40 mg) under 4 - 6 veckor.
- Ulcusprofylax ges vid behov (ex. omeprazol 0,8 mg/kg, max 40 mg dagligen), Obs att kombination omeprazol och furosemid kan ge hypomagnesemi, monitoreras vid längre kombinerad behandling. Kortisonet kan initialt ges iv vid problem med po intag (kräkningar mm), då som Precortalon (samma dosering som Prednisolon po) eller det billigare alternativet Solu-Medrol (0,8 mg metylprednisolon=1 mg prednisolon).

Allmän behandling

1. Albumininfusion vid hypovolemi

(albumininfusion ges således ej rutinmässigt, inte ens vid mkt låga s-albuminvärden, utan ges på indikation hypovolemi eller möjligen senare i förloppet vid mkt svårmobiliserade ödem).

Albumin 200 g/L (=20%), dosering:

- vid lättare hypovolemi eller mobilisering av ödem 0,5 - 1 g/kg (2,5 - 5 ml/kg) iv under 2 - 4 timmar kombinerat med Furosemid 1 mg/kg (0,5 - 2 mg/kg) iv efter halva infusionen och dosen upprepas efter avslutad infusion.
- vid uttalad hypovolemi/prechock ges inte diuretika rutinmässigt utan får bedömas utifrån kliniken.

Kontroll bltr, puls och andningsfrekvens.

2. Försiktighet med vätska och salt

0,5 - 1 g NaCl/dag (dvs RDI) för att undvika ytterligare viktuppgång (OBS ge ej vätskerestriktion om det finns misstanke om hypovolemi).

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

furosemid 1-3 mg/kg x 1-3 peroralt eller 0,5-2 mg/kg iv vid otillräcklig effekt:

- spironolakton 2-3 mg/kg x1 po (ges i kombination med låga furosemiddoser)
- hydroklortiazid 1-2 mg/kg x 1-2 po
- metolazon 0,1-0,2 mg/kg x 1-2 po

Följ vätskebalans och elektrolyter.

Om möjligt bör dock diuretikabehandling undvikas då det kan accentuera hypovolemi och öka trombosbenägenhet genom hemokoncentration.

Uteblivet steroidsvar efter 3- 4 veckors behandling

Förstärk po steroideffekten med iv pulsar av Metylprednisolon (Solu-Medrol) 10-15 mg/kg, maxdos 1000 mg, 3 dagar i rad.

Skicka också prov för genetisk analys "nefros genpanel" (inkluderar bl.a. NPHS2 (podocin), WT1, NPHS1 (nefrin). Vid positiv genanalys osannolikt med svar på immunosuppressiv behandling.

Indikationer för njurbiopsi

Diskutera med barnnefrolog

Tidig njurbiopsi

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

Sen njurbiopsi

uteblivet svar på steroidbehandling efter 4 veckor
före insättning av annan immunosuppressiv medicinering än steroider dvs hos frequent relaps eller steroidberoende som kräver second-line behandling (Tacrolimus, Mykofenolat mofetil mfl).

Steroidbehandling vid recidiv

Prednisolon 60 mg/m²/dygn per os (maxdos 60 mg), till 3 dygns proteinurifrihet (<1+ albustix alt. u-alb/krea <20), följt av
Prednisolon 40 mg/m² po varannan morgon i 4 veckor
Därefter successiv uttrappning under 4 - 6 veckor

Frequent relapses/steroidberoende

Långtidsprofylax med Prednisolon 0,25 - 1 mg/kg varannan morgon i minst 6-12 månader. Efter recidivbehandling enl. ovan sänks dosen till lägsta recidivfria steroiddos.

Undantagsvis kan daglig steroidbehandling i lågdos övervägas.
Värdera förekomst av steroidbiverkningar för ställningstagande till ev. ändrad behandlingsstrategi.

Profylax i samband med infektioner

Under pågående infektion (ÖLI med feber, influensa, kraftig gastroenterit mm) rekommenderas barn med pågående varannandagsbehandling med Prednisolon att ta samma dos dagligen under en vecka (dvs dubbla underhållsdosen tillfälligt), kan minska risken för återfall.

Övrig immunosuppressiv behandling

Sk. second-line behandling, vid frekvent relapser och/eller steroidberoende med uttalade steroidbiverkningar. Samråd med barnnefrolög då det finns flera olika behandlingsalternativ att överväga bl.a med tanke på administreringssätt och biverkningsprofil. Varje patient behöver enskild bedömning avseende vilket behandlingsalternativ som är mest lämpligt.

Alternativ enligt nedan (utan inbördes prioriteringsordning):

1. Calcineurin-hämmare (CNI): Tacrolimus, Cyklosporin.
2. Mykofenolat mofetil (MMF).
3. Rituximab.
4. Alkylerande mediciner/cytostatika: Cyklofosamid, Klorambucil.
5. Levamisole.

Således insättning i samråd med barnnefrolög. Uppföljning innebär täta kontroller initialt och kräver kunskap om biverkningsrisker (se FASS). Detaljer ang. uppföljning inkluderas inte i dessa riktlinjer.

1. Calcineurin-hämmare

Ges under långa tidsperioder (2-3 år innan försök till utsättning). .

Startdos: Tacrolimus 0,1 mg/kg fördelat på 2 doser, doseras utifrån kontroll av dalvärden.
Cyklosporin 150 mg/m²/dag (5 mg/kg/dag) fördelat på 2 doser, doseras utifrån kontroll av dalvärden.

2. MMF mykofenolat mofetil

Ges under långa tidsperioder (1- 3 år innan försök till utsättning).

300 - 600 mg/m² x 2 (maximalt 2 g/dygn) per os, upptrappas till full dos under 2-3 veckor. AUC (area under the curve) bör kontrolleras och koncentration bör ligga i övre delen av referensintervallet.

3. Rituximab

Vid CNI/MMF-resistens eller CNI toxicitet.

375 mg/m² som intravenös infusion 1 - 2 (max 4) ggr, CD19/CD20 celler följes.

4. Cyklofosamid

2-3 mg/kg/dag peroralt i 8 veckor (vid steroidberoende eventuellt i 2 mg/kg i 12 veckor).

Gonadotoxisk (ackumulerad) dos >200-250 mg/kg, (behandling enligt ovan ligger klart under ca 170 mg/kg).

Klorambucil (Leukeran) 0,15 - 0,2 mg/kg i 8 veckor. Gonadotoxisk dos > 10 mg/kg.

Intravenöst Cyklofosamid kan övervägas istället för per oralt vid non-adherence.

OBS Behandling med cyklofosamid och klorambucil får ej upprepas.

5. Levamisol

Per os, (licenspreparat Ergamisol). Erfarenhet från framför allt England talar för en stor steroidsparande effekt. Dosering 2,5 mg/kg varannan dag.

RAAS blockad

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

Indikationer: steroidresistent nefrotiskt syndrom, andra långdragna nefrotiska syndrom, hypertoni hos nefrospatient

Cave graviditet.

Utsättes tillfälligt vid risk för dehydrering (gastroenterit, hög feber mm), ev. vid varmt väder (solsemester) och ev. inför narkos.

Komplikationer

Infektioner

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

Trombosbenägenhet

Trombosprofylax bör övervägas vid en eller flera av följande riskfaktorer:

- långdragen massiv proteinuri och lågt p-albumin
- hypovolemi-hemokoncentration
- pågående diuretika behandling
- lågt antitrombin III
- högt fibrinogen
- ålder > 12 år
- centralvenös infart
- svårmobiliserad patient
- hereditet för tromboembolisk sjukdom
- sekundär nefros (SLE mfl)

Antikoagulantibehandling med lågdos heparin (Fragmin, vanlig dos vid nefros 75 E/kg x 1 sc, vid nedsatt njurfunktion risk för ackumulering, kontroll nödvändig) eller vitamin K-antagonist (Waran) po, dosering enligt FASS styrs av PK/INR värden. NOAK rekommenderas ännu inte till barn.

Hyperlipidemi

Kontrollera fastevärden. Kostråd, dietistkonsult till alla nefrospatienter med långdraget förlopp. Vid duration > 6 månader kan lipidsänkande behandling vara aktuell.

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/dygn)

Profylaxen påbörjas snarast och ges i 14 dagar. Vid höga IgG-nivåer mot varicella/zostervirus ges ej rutinmässigt postexpositionsprofylax.

Vid blåsutveckling, akut infektionskonsult (gäller alla oberoende av immunitetsstatus).

Vaccinationer

Varicella

Rekommenderas om immunitet saknas och patienten är i remission utan immunosuppressiv behandling. Kan ges under pågående Prednisolonbehandling < 2 mg/kg varannan dag.

Vaccinering av icke immuna syskon rekommenderas.

Influensa

Årligen på vida indikationer. OBS ej nasalt vaccin (levande).

Pneumokockvaccin

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

Nefrotiskt syndrom	Massiv proteinuri >40 mg/m ² /tim eller >50 mg/kg/dygn eller U-alb/U-kreat >600 mg/mmol Hypoalbuminemi <25 g/l Ödem (Hyperlipemi)
Remission	U-albumin neg/spår i 3 dagar S-albumin >35 g/l
Recidiv	U-albumin 3+ eller U-alb/U-krea >400, i 3 dagar eller mer
Steroidsvar	U-albumin neg/spår i 3 dagar
Frequent relapses	Minst 2 recidiv inom 6 månader efter initialt steroidsvar eller 4 recidiv inom 12 månader
Steroidberoende utsatt,	Minst 2 på varandra följande recidiv under pågående, eller inom 2 veckor efter steroidbehandling enligt standardschema.
Steroidresistens	Uteblivet steroidsvar trots 6 veckors steroidbehandling, alt. efter 4 veckor högdossteroider po + 3 Solu-Medrolpulsar + avvakta en vecka

Referenser

Gipson DS, Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009;124:747-757.

Van Husen M, New therapies in steroid-sensitive and resistant idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011;881-892.

KDIGO, Kidney Int Suppl 2012;2:163-176
(http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf)

Hahn D, Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD001533.

Larkins N, Steroid sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. Arch Dis Child 2016;101:404

Niudet P, Treatment of idiopathic nephritic syndrome in children, UpToDate Feb 2018, www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children.