



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, Hanne Nørgaard, Søren Rittig og Louise Winding
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Nefrologi-udvalget
Tovholders navn og mail:	Louise Winding, louise.winding1@rsyd.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, således at 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 ca. 2/100.000 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 banale 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 75% af patienterne med steroidfølsomt NS et eller flere tilbagefald (relapse). Ca 50% udvikler hyppige tilbagefald(3) og har pga. steroidtoxicitet behov for anden 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 relapse hyppigheden aftage med alderen, men nogle fortsætter med at få tilbagefald – også som voksne(5;6). For unge (15-17 år) med debut af NS stiger risikoen for anden ætiologi end MCNS, hvilket kan resultere i en dårligere prognose på sigt(7).

Steroidresistent nefrotisk syndrom indebærer en risiko for terminal nyreinsuffiæns. Hos patienter der ikke kan bringes i remission med anden immundæmpende behandling ses nyreinsuffiæns 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 < 25 g/l, <360 µmol/l)
2. Proteinuri (>40 mg/m²/time, >1 g/m²/døgn, Albumin/Kreatinin ratio > 2200 mg/g eller Protein/Kreatinin ratio > 3100 mg/g i urinprøve)
3. Generaliserede ødemer

Definition af andre centrale termer:

Komplet remision: 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): Relaps opstået under udtrækning af prednisolon eller relaps opstået inden for to uger efter ophør af prednisolonbehandling.

Frequent relapsing nefrotisk syndrom (FRNS): To tilfælde af relaps indenfor det første år efter debut eller i alt 4 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. diarree.

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 fuld udslag 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 og minimal change disease.

Følgende symptomer/objektive fund skal medføre differentialdiagnostiske overvejelser:

- Hypertension, makroskopisk hæmaturi, påvirket nyrefunktion (nefritisk syndrom).
- Impetigo og halssmerter kan tyde på postinfektøs glomerulonefrit eller anden kronisk glomerulonefritis
- Ledsagende palpabel purpura, arthralgier og mavesmerter er forenelig med Henoch Schönleins Purpura.
- Hos piger med debut over 12 år bør sommerfugleudslet og arthragier gøre at systemsygdom, specielt Lupus, overvejes.
- Hos børn med medfødt nefrotisk syndrom, med debut indenfor første leveår, ved familiær forekomst, samt 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>	Døgnurin til samlet protein-kvantitering, evt. isoleret Albumin-kvantitering samt Albumin/Kreatinin ratio. Hos patienter hvor døgnurinopsamling er vanskelig (f.eks. blebarnet), anvendes en

	kortere tidsopsamlet urin eller en spoturin til bestemmelse af Protein/Kreatinin ratio eller 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 C3c eller C3d, complement C4, Anti-streptokok DNase B (ASDB), anti-streptolysin-O antistof (AST). Ved mistanke om hepatitis tages hepatitisserologi og levertal.
<i>Nyrebiopsi:</i>	Som udgangspunkt er der ikke indikation for nyrebiopsi ved debut af nefrotisk syndrom.
<i>Indikation for henvisning/kontakt til afd. med højtspecialiseret nefrologifunktion</i>	Steroid-resistent NS med henblik på nyrebiopsi. Frequent relapse/steroiddependens med henblik på eventuel biopsi og opstart af anden immunosuppressiv behandling end steroid. NS sekundært til systemisk sygdom eller ved mistanke om nefritisk syndrom, hvor der er steroid-resistens. Påvirket nyrefunktion bedømt på p-Kreatinin eller vedvarende hypertension der ikke blot er udløst af steroid 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

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 steroid behandling er lige så effektivt som 12 og 24 ugers behandling hvad angår tid til 1. relapse samt risiko for udvikling af FR (Prednos studiet) (9;10). Prednisolon er det bedste middel til at inducere remission og udgør hjørnesteinen i behandlingen af børn med NS. Derudover findes der adskillige behandlingsregimer, der kan nedsætte risikoen for relapse.

Behandling ved debut af NS:

Prednisolon 60 mg/m²/dag fordelt på 1 eller 2 doser, max 80 mg/dag, i 4 uger, herefter Prednisolon 40 mg/m² hver anden dag fordelt på 1 eller 2 doser i yderligere 4 uger.

Udtrapning:

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 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 overvej eventuelt skifte til iv-behandling (Furix 1 mg/kg). Her kan kontinuerlig infusion være gavnlig hvis bolus er uden effekt, men kun hvis der er mulighed for børneanæstesiologisk assistance.</p> <p>Forsigtighed ved tegn på hypovolæmi, oligurisk nyresvigt, takycardi, lavt BT og mavesmerter.</p>
<i>Human Albumin.</i>	<p>Er sjældent indiceret, men kan bruges ved mistanke om hypovolæmi (takycardi, 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 altid diskuteres med pædiatrisk nefrolog og behandlingen bør som</p>

	<p>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 plasmaalbumin 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.</p>
<i>Hypothyreose.</i>	<p>Hypothyreose ses sjældent ved idiopatisk nefrotisk syndrom. 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, da det endnu er uklart om behandlingen medfører en grad af Addisons sygdom.</p>
<i>Calcium og vitamin D tilskud.</i>	<p>Under steroid-behandling opfordres børn under 5 år til calcium tilskud svarende til 500 mg/døgn mens børn fra 5 år suppleres med 1000 mg/døgn. Derudover behandles evt nedsat vitamin D efter de vanlige retningslinjer der fremgår af Dansk Pædiatrisk Selskab hjemmeside.</p>

<i>Kostvejledning.</i>	Information om hensigtsmæssig kost for at mindske den steroidinducerede vægtøgning og tilbyde kontakt til diætist.
<i>Socialrådgiver.</i>	Som hovedregel etableres kontakt til socialrådgiver ved debut af NS, da NS ofte er en kronisk sygdom, som kræver mange kontroller på sygehuset. Højdosering prednisolon kan hos visse 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

75% af patienterne vil udvikle relaps af idiopatisk NS og behandles med:

Prednisolon 60 mg/m²/dag fordelt på 2 doser, max 80 mg/dag indtil urinen er proteinfri i tre på hinanden følgende dage .

Derefter:

Prednisolon 40 mg/m²/hver anden dag fordelt på 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 idiopatisk NS udvikler FR/SD og får behov for supplerende immunosuppressiv behandling for at nedsætte relapsrisikoen og dermed steroidbyrden. Opstart af steroidbesparende supplerende behandling er en specialopgave 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).

Præparater og dosering:

Tacrolimus (Prograf, Advagraf, Modigraf, Adport)

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 opslemning.

Ulemper: Langvarig behandling med risiko for nefrotoxicitet. Der stiles mod relapsfrihed i 2 år inden seponering/udtrækning 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 nmol/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 2 år før seponering/udtrækning 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.

Mycophenolat mofetil (CellCept, Myfenax)

Dosis 600 mg/m² fordelt på 2 doser.

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 differentialetælling, leverstatus, væsketal inkl. kreatinin.

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.

Fordele: Veldokumenteret og yderst effektiv i forbyggelse 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, myocardit 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 individuelle 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.

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 HSP 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.
- Vægten kontrolleres dagligt og blodtryk to gange dagligt. Urinstiks dagligt.
- Spoturin til Protein/Kreatinin ratio 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.
- Stabil patient (normotensiv, stationære/aftagende ødemer, stabil vægt og stabil p-Albumin) kan efter 3-7 dages indlæggelse overgå til ambulant regi, selvom remission ikke er opnået. Ses minimum 1 gang ugentligt til klinisk kontrol samt BT, vægt, urinstiks for glucose og protein, spoturin til Albumin/Kreatinin ratio 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 relapse:

- Blodprøve: Hgb, CRP, p-Na⁺, p-K⁺, p-Albumin, p-Kreatinin, p-Karbamid, calcium-ion, D-vitamin status, TSH, frit T4 samt døgnurin til proteinkvantitering.
- Vægt, temperatur og blodtryk.
- Ved stabil patient klinisk kontrol en gang pr uge i ambulant regi frem til remission.

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.
- *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 behandlede NS bør medicinsk behandling overvejes.
- *Hypofosfatæmi:* Ses ved længerevarende svær NS

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. laser behandling.
- *Katerakt.* Længerevarende steroidbehandling medfører risiko for præmatur kateraktudvikling. Der anbefales kontrol hos øjenlæge efter 3 måneders steroidbehandling og derefter ihht 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).

Vaccinationsanbefalinger:

Di-te-ki-pol-Hib- og pneumokok vaccination gives jf. det almindelige vaccinationsprogram men på tidspunkter hvor patienterne *ikke* behandles med prednisolon. For patienter der ikke har modtaget pneumokokvaccination (introduceret i 2007) eller er uden tilslutning til vaccinationsprogrammet tilbydes denne.

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 Cyclophosamid (eller andre alkyniserende midler)

3. Tidligst 1 mdr efter ophør med Calcinerin inhibitorer eller MMF.

Pateinterne kan afsluttes efter et år uden medicinering og relaps.

Referencer

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

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

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, Levchenko 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, Midtgaard 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