

# Çocukluk Çağında Nefrotik Sendrom Tedavi Seçenekleri ve Yenilikler

Mesiha Ekim

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefrolojisi BD, Prof.Dr.

Nefrotik sendromlu çocuklarda steroid tedavisine yanıtın değerlendirilmesi prognozu belirlemede önemli bir ölçüt olduğundan tedavide klasik olarak ilk adım steroid tedavisi ve buna yanıtın değerlendirilmesidir. Çocukluk çağında önemli bir çoğunluğu oluşturan minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom (MDNS) ve fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS) tanısıyla izlenen hastaların sırasıyla % 95 ve % 20' si sekiz haftalık steroid tedavisi ile remisyona girmektedir. Bu nedenle nefrotik sendrom steroide duyarlı ve steroide direngen olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Her iki grupta da öncelikle 6-8 hafta steroid tedavine yanıt değerlendirilmektedir. Steroide duyarlı nefrotik sendromda (SSNS) tedavi ile hızla remisyona sağlanmasına karşın hastalığın tekrarlaması nedeniyle son yıllarda relapsları azaltma / önleme ve böylece ilaç yan etkilerini en aza indirebilme hedef alınarak tedavi planları yapılmaktadır.

## Steroide Duyarlı Nefrotik Sendrom

### İlk atakta tedavi:

Klasik olarak ISKDC tarafından önerilen 4 hafta 60mg /m<sup>2</sup> (max 80 mg) günlük, daha sonra 4 hafta 40 mg/m<sup>2</sup> (max 60 mg) gün aşırı steroid tedavisi ile MDNS tanısı ile izlenen hastaların % 75 'i ilk iki hafta içinde remisyona girmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 4 haftalık gün aşırı tedavi ile ilk yıl içinde % 62 relaps saptanmış, gün aşırı tedavinin 6 haftaya uzatılması ile bu oranın % 36' ya gerilediği görülmüştür. Çeşitli randomize klinik çalışmalarda tedavi süresinin uzatılması ve doz artışı ile relaps oranının azaldığı belirlenmiştir. İlk atakta 6 ay prednisolon kullanılması ile yan etki artmaksızın 12-24 ayda tekrarlama riskinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir. Tekrarların azaltılmasında başlangıçta kullanılan steroid dozu ve süresi önemlidir.

İlk atakta prednisolon ile birlikte veya tek başına Cyclosporin (150 mg/kg/gün, 8 hafta) kullanımını öneren alternatif tedavi rejimleri bulunmaktadır ancak bu tedavi ile ilk 6 ayda relaps riskinin azaldığı ancak 1-2. yıllarda bu etkinin gözlenmediği bildirilmektedir.

Sonuç olarak SSNS tanısı alan hastalara 5-7 ay prednisolon verilmesi ile hastalığın tekrarlama riski en aza indirilmiş olacaktır.

### Sık relaps ve steroide bağımlı SSNS :

Steroide duyarlı nefrotik sendrom tanısı alan hastaların % 60'ında 5 veya daha fazla sayıda relaps görülmektedir. ISKDC relapslarında, remisyona girinceye kadar 60 mg/m<sup>2</sup> günlük, daha sonra 4 hafta gün aşırı prednisolon ile tedavi önermektedir. Çocuklarda özellikle enfeksiyonla birlikte relaps görülmektedir. Bu hastalarda düşük doz steroide yanıt alınma oranı fazla ise de uzun sürede tekrarlama riski nedeniyle ilaç yan etkileri açısından risk oluştururlar. Steroide bağımlı SSNS olan çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında gün aşırı yerine günlük steroid tedavisi yapılırsa 2 yıllık izlemde relaps sıklığının önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir.

Steroide bağımlı SSNS' lu çocuklarda Deflazacort tedavisinin önemli yan etki olmaksızın tekrarları azalttığı bildirilmiştir.

Damar içi pulse Metilprednisolon (20mg/kg, 3 kez ) ve bunu izleyerek 5 ay ağızdan prednisolon tedavisi, 6 ay ağızdan prednisolon tedavisine oranla relaps sayısını azaltmada daha etkin bulunmuştur.

İlk tedaviye yanıtın sonraki ilk 6 ay içinde iki ya da daha fazla veya herhangi bir dönemde 4 ya da daha fazla relaps olan hastalarda ikinci grupta yer alan ilaçların kullanımı önerilmektedir ve bunlarda yanıt steroide bağımlı gruba göre daha iyidir. Bu grupta yer alan en bilinen ilaçlar alkile edici ajanlar - Cyclophosphamide , Chlorambucil -, Kalsinörin inhibitörleri-Cyclosporin (CsA) ve Levamisol' dür.

Cyclophosphamide (2-3 mg/kg/gün) veya Chlorambucil (0.2 mg/kg/gün) ile 8 hafta tedavi ile tekrarların azaldığı bildirilmiştir. Ancak tedavi sırasında Chlorambucil ve CsA arasında anlamlı farklılık gösterilememi, CsA kesildikten sonra hastalığın tekrarladığı gözlemlenmiştir. Yan etki açısından karşılaştırıldığında Chlorambucil yan etkisinin Cyclophosphamide' den fazla olduğu belirlenmiştir. CyA tedavisi sırasında hastaların dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Tek başına prednisolon tedavisi ile Levamisol tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda relaps riskinin azaldığını bildiren çalışmalar yanında etkisiz olduğunu gösteren çalışma da bulunmaktadır. Levamisol ( 6 ay veya daha uzun süre) ile 8-12 hafta Cyclophosphamide kullanımının tekrarlamaları önlemede aynı ölçüde etkili olduğu gösterilmiştir.

Pürin sentez inhibitörü olan Mycophenolate mofetil (MMF) ve Vincristine kullanımı ile steroide bağımlı nefrotik sendromda relaps riskinin azaldığı bildirilmiştir.

## Steroide Dirençli Nefrotik Sendrom

Bu grupta yer alan en tipik örnek olan FSGS ' lu hastaların % 20-25'i 8 haftalık yüksek doz steroid tedavisine yanıt verirler. Ancak sıklıkla ikinci grup ilaç kullanımı gerekmektedir.

Alkile edici ilaçların kullanım endikasyonları net olarak belirlenmemiştir. Tedaviye yanıt benzer olup tek başına Cyclophosphamide ile %28-30, steroid ile birlikte kullanıldığında % 25 yanıtlanmaktadır. Aylık damar içi CYP kullanımı bildirilmektedir.

Kalsinörin inhibitörlerinden en çok kullanılan CsA' dir. FSGS tanısı ile izlenen çocukların % 20-30' unda yanıt alındığı bildirilmektedir. İlacın kullanım süresi ve doz konusunda değişik görüşler bulunmaktadır ancak genellikle 6 ay kullanım sonrası yanıt alınmıyorsa ilaca yanıtızlık kabul edilmektedir. Yüksek doz CsA tedavisinin tekrarlayan FSGS ' de etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak

yan etkiler açısından hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Yüksek doz pulse metilprednisolon' un 72 ay süre ile ve giderek azaltılan dozlarda kullanımı ile yüksek yanıt oranı bildirilmiş ancak özellikle siyah ırk ve hispanik hastalarda aynı sonuçlara erişilememiştir. Bu da tedaviye yanıtta ırk faktörünün önemli olduğunu düşündürmektedir. Uzun süre ve yüksek dozun getirdiği yan etkiler bu tedavi için risk oluşturmakla birlikte FSGS' de son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranının yüksek olması, dikkatli bir şekilde kullanımıyla bu tedavinin devam etmesine neden olmuştur.

Dolaşımda bulunduğu düşünülen ve hastalığın oluşumundan sorumlu tutulan faktörlerin giderilmesi amacıyla plazmaferez ve immunoabsorbsiyon yöntemleri kullanılmıştır.

Steroide dirençli sık tekrarlayan ve CsA bağımlı bir çocuk hastada yeni bir immunosupresif olan Mizoribin' in ağızdan pulse tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir,

MMF ile tam yada kısmi remisyon sağlanan hastalar bildirilmiştir.

Steroide bağımlı hastaların Vincristine tedavisinden yararlandığı gösterilmiştir.

Angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin protein ekskresyonunu azaltması ve renoprotektif etkileri nedeniyle tedavide kullanılmaktadır.

Sonuç olarak tedavide remisyonu sağlamak kadar tekrarların en aza indirilmesi de önemlidir ve tedavi bu durum göz önüne alınarak planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Kim SJ, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 68: 1275-1281, 2005.
2. Hodson ME, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1523-1530, 2005.
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood *Lancet* 362:629-639, 2003.
4. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Results of the nephrotic syndrome study VIII of the APN: New standard treatment plus 8 weeks cyclosporin A. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: C26.
5. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1265-1268, 2005.
6. Kausman JY, Yin L, Jones CL, Johnstone L, Powell HR. Vincristine treatment in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1416-1419, 2005.
7. Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 44: 50-56, 2004.
8. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS, Elbaz M, Moustafa F, Sobh M. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis *Nephrol Dial Transplant* 20: 735-742, 2005.
9. Kawasaki Y, Hosoya M, Kobayashi S, Ohara S, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Suzuki H. Oral mizoribine pulse therapy for patient with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 20:2243-2247, 2005.
10. Moudgil A, Bagga A, Jorda SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr Nephrol* 20: 1376-1381, 2005.