

Polish Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Translators: Aleksandra Zurowska, Irena bałasz-Chmielewska, Magdalena Duklas-Drożyńska, ERKNet Department Pediatrics, Nephrology & Hypertension, Medical University Gdansk

Date of the translation: January 2021

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, **Boyer** O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

Zalecenia IPNA dotyczące praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki i postępowania z dziećmi z Steroidoopornym Zespołem Nerczycowym

Agnes Trautmann¹, Marina Vivarelli², Susan Samuel³, Debbie Gipson⁴, Aditi Sinha⁵, Franz Schaefer¹, Ng Kar Hui⁶, Olivia Boyer^{7,8}, Moin A Saleem⁹, Luciana Feltran¹⁰, Janina Müller-Deile¹¹, Jan Ulrich Becker¹², Francisco Cano¹³, Hong Xu¹⁴, Yam Ngo Lim¹⁵, William Smoyer¹⁶, Ifeoma Anochie¹⁷, Koichi Nakanishi¹⁸, Elisabeth Hodson¹⁹, Dieter Haffner^{20,21} w imieniu International Pediatric Nephrology Association.

- 1 Oddział Nefrologii Pediatricznej, Centrum Pediatrii i Medycyny Młodzieżowej, Heidelberg, Niemcy.
- 2 Oddział Nefrologii i Dializ, Oddział Podspecjalności Pediatricznych, Szpital Pediatriczny i Centrum Badawcze Bambino Gesù, Rzym, Włochy.
- 3 Sekcja Nefrologii Pediatricznej, Oddział Pediatrii, Szpital Dziecięcy Alberta, Uniwersytet w Calgary, Calgary, Kanada
- 4 Wydział Nefrologii, Uniwersytet Michigan, Michigan, USA
- 5 Wydział Nefrologii, Wydział Pediatrii, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Indie.
- 6 Wydział Pediatrii, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur
- 7 Laboratorium Dziedzicznych Chorób Nerki, Instytut Imagine, INSERM U1163, Uniwersytet Kartezjusza, Paryż, Francja
- 8 Oddział Nefrologii Pediatricznej, Ośrodek Referencyjny ds. idiopatycznego zespołu nerczycowego u dzieci i dorosłych, Necker Hospital, APHP, 75015 Paryż, Francja
- 9 Oddział Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet w Bristolu, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, Wielka Brytania
- 10 Szpital Samaritano i HRim/UNIFESP, Federalny Uniwersytet São Paulo, São Paulo, Brazylia
- 11 Oddział Nefrologii, Szpital Uniwersytecki w Erlangen, Erlangen, Niemcy
- 12 Instytut Patologii, Szpital Uniwersytecki w Kolonii, Kolonia, Niemcy
- 13 Oddział Nefrologii; Szpital Dziecięcy im. Luisa Calvo Mackenny, Uniwersytet Chile
- 14 Oddział Nefrologii; Szpital Dziecięcy Uniwersytetu Fudan, Szanghaj, Chiny
- 15 Oddział Pediatrii, Centrum Medyczne Dworu Książęcego, Kuala Lumpur, Malezja
- 16 The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, US
- 17 Department of Paediatrics, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State, Nigeria.
- 18 Wydział Zdrowia i Opieki nad Dziećmi (Pediatria), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japonia
- 19 Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead oraz Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia
- 20 Oddział Kliniki Chorób Nerki, Wątroby i Metaboliki Pediatricznej, Szpital Dziecięcy Szkoły Medycznej w Hanowerze, Hanower
- 21 Center for Rare Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Niemcy.

Słowa kluczowe: Steroidooporny zespół nerczycowy, dzieci, przewlekła choroba nerek, genetyka, wynik, pediatria, leczenie immunosupresyjne

Liczenie słów: 9,969

Korespondencja: Dieter Haffner, M.D., Wydział Nerki Pediatricznej, Wątroby i Chorób Metabolicznych, Centrum Badań Pediatricznych, Szkoła Medyczna w Hanowerze, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Niemcy. Tel: +49 511 532 3212; Fax: +49 511 532 3911;

Email: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Streszczenie:

Idiopatyczny zespół nerczycowy występuje z częstością 1-3 nowych zachorowań na 100.000 dzieci rocznie. Około 85% chorych wykazuje całkowitą remisję białkomoczu po leczeniu glukokortykoidami. U tych, którzy nie uzyskują całkowitej remisji w ciągu 4-6 tygodni leczenia glukokortykoidami, rozpoznaje się steroidooporny zespół nerczycowy (ang. SRNS). U 10-30% dzieci z SRNS wykrywa się mutacje w genach związanych z podocytami; u pozostałych przyjmuje się istnienie niezidentyfikowanego do dzisiaj krążącego czynnika pochodzenia immunologicznego. Rozpoznanie i leczenie SRNS jest dużym wyzwaniem ze względu na jego różnorodną etiologię, częsty brak remisji w wyniku stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz jego poważne konsekwencje, w tym rozwój schyłkowej niewydolności nerek i pojawienie się nawrotów choroby po przeszczepie nerki. Zespół ekspertów, obejmujący nefrologów dziecięcych i genetyków nefrologicznych z Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (IPNA), patologa nefrologicznego i nefrologa od chorych dorosłych, opracował przedstawione wszechstronne zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki i postępowania z SRNS u dzieci. Zespół przeprowadził systematyczny przegląd literatury dotyczący 9 istotnych klinicznie pytań sformułowanych według schematu PICO (Pacjent lub populacja, Interwencja, Komparator, Wynik), opracował zalecenia i formalnie je ocenił na spotkaniu konsultacyjnym z udziałem przedstawicieli pacjentów i dietetyka klinicznego, występujących w roli doradców zewnętrznych oraz panelu oceniającego zalecenia, składającego się z nefrologów dziecięcych. W zaleceniach wyznaczono również kierunki przyszłych badań naukowych.

Wprowadzenie

Idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. NS), charakteryzujący się znacznym białkomoczem, hypoalbuminemią i/lub obecnością obrzęków [1,2], występuje z częstością około 1-3 nowych zachorowań rocznie na 100 000 dzieci w wieku poniżej 16 lat [3-5]. Około 85% chorych osiąga całkowitą remisję białkomoczu po doustnym leczeniu prednizolonem/prednizonem (PDN) w standardowych dawkach [6]. W przypadku nieosiągnięcia remisji po 4-6 tygodniach leczenia kortykosteroidami, zakłada się, że zespół nerczycowy jest steroidooporny (SRNS) [7]. Czas trwania leczenia prednizolonem wymagany do rozpoznania steroidoopornego zespołu nerczycowego jest nadal przedmiotem dyskusji, w której podnosi się możliwość stosowania dłuższego okresu leczenia wstępnego kortykosteroidami (6-8 tygodni), a także zastosowania dodatkowych dożylnych pulsów z metyloprednizolonu przed rozpoznaniem oporności na leczenie [6].

U 10-30% chorych z nierodzinnym SOZN wykrywa się mutacje w genach związanych z

podocytami. U pozostałych dzieci zakłada się, że przyczyną choroby jest krążący we krwi niezidentyfikowany do dzisiaj czynnik zwiększający przepuszczalność kłębuszków nerkowych [8-10]. Głównymi postaciami histopatologicznymi obecnymi w biopsjach nerki u dzieci ze SRNS to ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków (FSGS), zmiany minimalne (MCD) oraz rozlane stwardnienie mezangium (DMS). U chorych z niegenetycznymi postaciami SRNS leczenie obejmuje stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi) oraz inhibitorów kalcyneuryny (CNI). Leczenie to prowadzi do całkowitej lub częściowej remisji białkomoczu u 50-70% dzieci [6,7].

Postępowanie z dzieckiem z SRNS jest dużym wyzwaniem ze względu na jego różnorodną etiologię, częsty brak remisji po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego, występowanie licznych powikłań, w tym toksyczności leków, zakażeń, zakrzepicy oraz rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (SNN) i nawrotów choroby w nerce przeszczepionej [11]. Obecnie nie ma dostępnych, opartych na dowodach naukowych, systematycznie opracowywanych zaleceń dotyczących rozpoznawania i postępowania u dzieci z SRNS, z wyjątkiem opracowania KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Glomerulonephritis Guideline [6]. W związku z tym Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (International Pediatric Nephrology Association - IPNA) powołało w grudniu 2018 roku grupę roboczą ds. opracowania rekomendacji klinicznych dla rozpoznania oraz leczenia dzieci z SRNS oraz wyznaczenia kluczowych punktów końcowych dla przyszłych badań klinicznych w tej grupie chorych.

Metody

Projekt tworzenia zaleceń

W procesie tworzenia wytycznych przestrzegano oświadczenia RIGHT Statement (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) [12]. Powołane zostały 3 grupy: główna grupa podstawowych ekspertów, zewnętrzna grupa ekspertów i panel do głosowania. Główna grupa składała się z 18 członków IPNA, obejmujących zarówno nefrologów dziecięcych, genetyków nefrologicznych, epidemiologów, nefrologów od dorosłych i patologów nefrologicznych. Indywidualną wiedzę specjalistyczną i zakres obowiązków członków głównej grupy podano w Tabeli uzupełniającej S1. W skład grupy ekspertów zewnętrznych wchodziło 3 przedstawicieli pacjentów i jeden dietetyk. Przedstawiciele pacjentów omawiali manuskrypt dostarczony przez członków grupy głównej w ramach lokalnego stowarzyszenia rodziców, a ich sugestie zostały następnie włączone do manuskryptu. W panelu głosującym wzięło udział 23 nefrologów dziecięcych, w tym 3-5 przedstawicieli każdego z Regionalnych Towarzystw IPNA posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie postępowania z SOZN u dzieci. Członkowie grupy głosującej zostali poproszeni w kwestionariuszu elektronicznym o podanie poziomu akceptacji kolejnych zaleceń w 5-stopniowej skali (zdecydowanie nie, zgadzają się, nie zgadzają się, zgadzają się, zdecydowanie się zgadzają) (metoda Delphi). Zalecenia dla których nie udało się osiągnąć 70% poziomu zgodności, ponownie zostały ocenione i

zmodyfikowane przez grupę podstawową, a następnie weryfikowane przez panel głosujący, aż do osiągnięcia poziomu zgodności >70%.

Opracowanie istotnych klinicznie pytań według schematu PICO

Opracowano następujące pytania PICO [13]: Populacja- Dzieci (>3 miesiące i <18 lat) z SRNS, Interwencja i Komparatory - leczenie w porównaniu z brakiem leczenia, innym leczeniem lub placebo; Wyniki - zalecenia dotyczące rozpoznania, leczenia i obserwacji dzieci z SRNS (w tym skuteczności w uzyskaniu remisji i skutków ubocznych leków).

Przeszukiwanie literatury

Baza danych PubMed została przeszukana pod kątem badań opublikowanych do 15 września 2019 (ryc. 1;[15] [16,15]) dotyczących SRNS, ograniczonych do badań na ludziach w języku angielskim. Tam, gdzie było to możliwe, wykorzystano metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (RCT) z wykorzystaniem wyliczonych współczynników ryzyka oraz przytoczon zaktualizowane przeglądy systematyczne Cochrane'a dotyczące interwencji w steroidoopornym zespole nerzycowym u dzieci (childhood SRNS) [14]. Szczegóły tych opracowań oraz wykorzystanych publikacji znajdują się w materiałach uzupełniających (tabele uzupełniające S2-S5).

Skala dowodów

Sformułowanym zaleceniom przypisano ocenę dla jakości istnienia dowodów je potwierdzających. Zastosowano klasyfikację Amerykańskiej Akademii Pediatrii w której występują następujące oceny: wysoka (A), umiarkowana (B), niska (C), bardzo niska (D), lub nie dotyczy (X). Ta ostatnia odnosi się do wyjątkowych sytuacji, w których nie można przeprowadzić badań potwierdzających, ponieważ korzyść lub szkoda wyraźnie przeważają. Siła zalecenia została oceniona jako silna, umiarkowana, słaba lub uznaniowa (gdy nie można wydać żadnego zalecenia).

Ograniczenia Procesu Opracowania Rekomendacji

SRNS jest zaliczany do chorób rzadkich stąd liczebności niektórych grup w badaniach RCT były niewielkie lub o niskiej jakości metodologicznej. Z tego powodu większość zaleceń jest klasyfikowana jako słaba lub umiarkowana. Ponadto ze względu na ograniczony budżet tej inicjatywy IPNA, przedstawiciele pacjentów i dietetycy zostali włączeni jedynie jako eksperci zewnętrzni.

Zalecenia dotyczące praktyki klinicznej

1.1 Definicje

- Zalecamy ilościowe oznaczenie białkomoczu w postaci ilorazu stężeń białka do kreatyniny (UPCR) w pierwszym porannym badaniu moczu lub w 24-godzinnej próbce moczu przynajmniej raz przed rozpoznaniem SRNS u chorego i/lub przed rozpoczęciem alternatywnej immunosupresji. Sugerujemy wykorzystanie tej wartości jako wyjściowej do oceny odpowiedzi na kolejne zastosowane leczenie (stopień A, mocne zalecenie).
- Sugerujemy stosowanie definicji wymienionych w tabeli 1 do rozpoznania i leczenia SRNS (stopień B, zalecenie umiarkowane).

Zaleca się wykorzystanie "okresu potwierdzenia", między 4-tym a 6-tym tygodniem od rozpoczęcia doustnego podawania PDN w dawkach standardowych, do oceny odpowiedzi na przedłużone leczenie glukokortykoidami oraz rozpoczęcia RAASi (stopień C, słabe zalecenie). Zalecamy również wykonanie w tym czasie badania genetycznego (jeżeli to jest możliwe) i/lub biopsji nerki (stopień B, zalecenie umiarkowane).

- Sugerujemy przesyłanie danych histologicznych, klinicznych i genetycznych wszystkich pacjentów z SRNS do rejestrów pacjentów i baz danych genetycznych, aby pomóc w lepszym zrozumieniu choroby i jej leczenia (bez klasyfikacji).

Dowody i uzasadnienie:

Ocena białkomoczu

Konwencjonalna definicja ZN u dzieci to białkomocz >40 mg/h/m² lub $\geq 1\ 000$ mg/m²/dobę lub iloraz stężeń białka w moczu do kreatyniny (UPCR) ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) lub 3+ na testach paskowych (dipstick) oraz hipoalbuminemia (<30 g/l) lub obrzęki [17]. Testy paskowe oceniające wielkość białkomoczu są przydatne w badaniach przesiewowych i monitorowaniu białkomoczu w warunkach domowych, ale decyzje terapeutyczne powinny opierać się na co najmniej jednej dokładnej ocenie ilościowej białkomoczu, poprzez oznaczenie UPCR w porannej próbce moczu lub 24-godzinnej zbiorce moczu po uprzednim leczeniu przez > 4 tygodnie pełną dawką PDN. W celu zmniejszenia wpływu białkomoczu ortostatycznego preferowane są próbki pierwszego porannego moczu nad próbkami pobieranymi później [18,19]. Biorąc pod uwagę liniową zależność pomiędzy UPCR w porcji moczu, a ilością białka z 24 godzinnej zbiórki moczu, zaleca się oznaczanie UPCR. Jeśli wynik UPCR wynosi ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg), należy rozpocząć leczenie SRNS. Półilościową ocenę wyników testów paskowych podano w tabeli uzupełniającej S6.

Definicja SRNS

Wstępne leczenie dzieci z idiopatycznym ZN obejmuje doustne podanie 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 60 mg/dobę) przez 4-6 tygodni, a następnie 40 mg/m² lub 1,5 mg/kg na dawkę co drugi dzień (QOD) przez kolejne 4-6 tygodni. Po pierwszych 4 tygodniach

stosowania pełnej dawki doustnej PDN można uzyskać całkowitą remisję choroby (UPCR \leq 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) lub ujemny wynik testu paskowego w 3 lub więcej kolejnych badaniach moczu, co potwierdza rozpoznanie steroidowrażliwego ZN (SSNS). W przypadku uzyskania częściowej remisji, rozpoczyna się "okres potwierdzający" sposób reakcji na leczenie zgodnie z obserwacją, iż niewielki odsetek dzieci osiąga całkowitą remisję po upływie kolejnych 2 tygodni leczenia. W tym przedłużonym czasie leczenia potwierdza się odpowiedź chorego na doustne PDN (z lub bez stosowania 3 dożylnych pulsów metylprednisolonu (MPDN) (500 mg/m² lub 15 mg/kg)) oraz rozpoczyna się leczenie obniżające białkomocz lekami RAASi (rys. 2). Jeśli do 6 tygodnia leczenia uzyska się całkowitą remisję białkomoczu, zespół nerczycowy u dziecka jest klasyfikowany jako "późno reagujący" steroidowrażliwy zespół nerczycowy i włączany jest do grupy steroidowrażliwych zespołów nerczycowych (SSNS). Jeśli remisja nie zostanie osiągnięta w ciągu 6 tygodni, potwierdza się rozpoznanie steroidoopornego ZN (SRNS) (ryc. 2). Wraz z postawieniem rozpoznania SRNS zaleca się jak najszybsze wykonanie biopsji nerki oraz uzyskanie wyników badań genetycznych (jeśli są dostępne), najlepiej w czasie opisywanego 2-tygodniowego okresu potwierdzenia rozpoznania. Jeżeli wyniki badań genetycznych nie są dostępne pod koniec okresu potwierdzenia, sugerujemy rozpoczęcie leczenia CNI i ponowną ocenę leczenia po otrzymaniu wyników badań genetycznych. W przypadku krajów, w których ocena genetyczna i/lub histopatologiczna nie jest dostępna, można rozpocząć natychmiastowe leczenie immunosupresyjne przy użyciu inhibitorów kalcyneuryny (CNI). Jeśli leki z grupy CNI nie są dostępne, można rozpocząć podawanie dożylnie lub doustnie cyklofosfamidu (CPH). Szczegółowe informacje na temat dowodów i uzasadnienia tych definicji znajdują się w Materiałach dodatkowych.

Definicja zespołu nerczycowego opornego na CNI (CNI-resistant Nephrotic Syndrome)

Wśród dzieci klasyfikowanych jako SRNS bez ustalonej przyczyny genetycznej znaczna część będzie reagować na leki CNI w czasie od kilku tygodni do kilku miesięcy. Dzieci leczone we wczesnej fazie SRNS, które reagują na leki CNI, pozostają często w stabilnej remisji bez nawrotów lub rzadziej mogą rozwijać wtórny SSNS. Oporność na CNI definiuje się, gdy dziecko nie osiągnie co najmniej częściowej remisji po co najmniej 6 miesiącach leczenia CNI podawanego w odpowiednich dawkach i przy uzyskaniu odpowiedniego poziomu we krwi.

Definicja zespołu nerczycowego wielolekoopornego (Multi-drug Resistant Nephrotic Syndrome)

Dzieci odporne na CNI mogą być leczone innymi lekami tzn. lekami oszczędzającymi kortykosteroidy (patrz 2.2, Rys. 2 i Tabela uzupełniająca S2). Chorych z SRNS definiuje się jako "wielolekoopornych" w przypadku braku całkowitej remisji po 12 miesiącach leczenia dwoma różnymi grupami leków oszczędzających kortykosteroidy (w tym leki CNI) podawanych

w standardowych dawkach.

1.2. Wstępna diagnostyka dziecka z SRNS

- Zalecamy przeprowadzenie dokładnego wywiadu rodzinnego dla objawów nerkowych i pozanerkowych, łącznie z pytaniem o pokrewieństwo w rodzinie. W przypadku występowania chorób nerek u członków rodziny należy w miarę możliwości uzyskać informacje na temat wieku w chwili ich wystąpienia, przebiegu klinicznego, w tym reakcji na leki, funkcji nerek oraz wyników biopsji i badań genetycznych nerek (stopień A, mocne zalecenia).
- Zalecamy staranne badanie fizykalne pacjenta, w tym skrupulatne poszukiwanie objawów pozanerkowych, takich jak: nieprawidłowości układu kostnego, objawy neurologiczne, okulistyczne, uszne, nieprawidłowości układu moczowo-płciowego, a także obecności wtórnych (głównie zakaźnych) przyczyn zespołu nerczycowego (tabela 2) (stopień A, mocne zalecenia). [20-22]
- Proponujemy wykonanie wymienionych w tabeli 2 badań krwi, surowicy i moczu w celu poszukiwania immunologicznych lub infekcyjnych przyczyn SOZN oraz oceny nasilenia białkomoczu, szacowanej filtracji kłębuszkowej - eGFR oraz oceny histopatologicznej biopsji nerki (stopień B, zalecenie umiarkowane).
- Proponujemy wykonanie badań moczu u rodzeństwa chorych z SRNS jeszcze przed wykonaniem badań genetycznych (stopień C, zalecenie umiarkowane).

Dowody i uzasadnienie:

Wczesna identyfikacja postaci genetycznych SRNS (wymienionych w tabeli 3) jest ważna, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby pacjenci ci odnieśli korzyść z długotrwałej i potencjalnie szkodliwej immunosupresji. Zasadnicze znaczenie ma określenie wywiadu rodzinnego w celu rozpoznania postaci rodzinnych oraz staranne badanie przedmiotowe w celu zidentyfikowania pozanerkowych objawów (wymienionych w Tabeli uzupełniającej S7) schorzeń genetycznych. Czasami SRNS może być wtórny do znanych przyczyn zakaźnych, takich jak cytomegalia (CMV), ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), zapalenie wątroby typu B, malaria, parwowirus B19 i kiła. Innymi przyczynami SRNS mogą być: choroba sierpowatokomórkowa, chłoniak, nefropatia błoniasta, błoniasto-proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, C3G, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Alporta/ glomerulopatia związana z mutacjami kolagenu IV, amyloidoza i zakrzepowa mikroangiopatia (TMA). Należy rozważyć dalszą diagnostykę tych postaci SRNS, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną szacunkową filtracją kłębuszkową (eGFR) która będzie obejmować biopsję nerek, badania genetyczne i/lub ocenę układu dopełniacza C3, C4, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw antygenom streptokokowym i przeciwciała ANCA. W późniejszym okresie w przebiegu choroby obniżony eGFR może sygnalizować postęp choroby, ostre uszkodzenie nerek (AKI) lub toksyczność leków. USG nerek, w tym ocena dopplerowska, pomaga w rozpoznaniu wad wrodzonych nerek i dróg moczowych oraz zakrzepicy naczyń nerkowych,

która również może być przyczyną białkomoczu. Biorąc pod uwagę 25% ryzyko wystąpienia choroby u rodzeństwa, jeśli pacjent ma autosomalny recesywny SRNS, zaleca się wykonanie analizy moczu w przypadku rodzeństwa.

1.3 Wskazania do badań genetycznych i biopsji nerek

- Jeśli to możliwe, zalecamy wykonanie badań genetycznych u wszystkich dzieci, u których rozpoznano pierwotny SRNS (stopień B, zalecenie umiarkowane).
- Zalecamy, aby badania genetyczne były wykonywane w pierwszej kolejności w przypadkach rodzinnych (wywiad rodzinny z białkomoczem/krwimoczem lub CKD nieznanego pochodzenia), w przypadkach z cechami objawów pozanerkowych oraz u chorych przygotowywanych do przeszczepu nerki (stopień C, słabe zalecenie).
- Zaleca się wykonanie biopsji nerki u wszystkich dzieci, u których rozpoznano SRNS z wyjątkiem występowania ZN w przebiegu znanych zakażeń lub wtórnych do chorób nowotworowych lub u chorych z rozpoznaniem rodzinnego ZN lub ZN w przebiegu zespołu genetycznego czy podejrzanego mutacji genetycznej (stopień A, mocne zalecenie).
- Zalecamy wykonanie badania genetycznego przed wykonaniem biopsji nerki u dzieci z SRNS, szczególnie w przypadkach priorytetowych (patrz wyżej), pod warunkiem, że wyniki będą dostępne w ciągu kilku tygodni (stopień D, mocne zalecenia).
- Nie zalecamy wykonywania badań genetycznych u pacjentów z początkową steroidowrażliwością, u których w późniejszym okresie rozwoju choroby pojawia się wtórna steroidooporność (stopień C, zalecenie umiarkowane).

Dowody i uzasadnienie:

Badania genetyczne

Badania genetyczne u pacjentów z SRNS są istotne gdyż mogą : i) dostarczyć pacjentom i ich rodzinom jednoznacznej diagnozy, ii) rozpoznać postać SRNS, która jest podatna na leczenie (np. Koenzym Q10), iii) umożliwić uniknięcie zarówno wykonania biopsji nerki jak i rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego, iv) umożliwić wykonanie szczegółowej porady genetycznej dla rodziny oraz dla dziecka uwzględniające ryzyko nawrotów po przeszczepie nerki [23,24], oraz v) umożliwić postawienie właściwego rozpoznania i ustalenie postępowania w przypadku występowania objawów pozanerkowych [25,26]. Przy stosowaniu techniki WES technologii sekwencjonowania całego egzomu (ang. exome sequencing - WES) u 10-30% dzieci stwierdza się chorobę monogenową [8]. Mutacje w NPHS2, WT1 i NPHS1 są najczęstszymi genetycznymi przyczynami SRNS u europejskich chorych , stanowiąc odpowiednio 42%, 16% i 13% przypadków potwierdzonych genetycznie [26]. Mutacje w genie NPHS2 były przyczyną SRNS w ~20-30% sporadycznych przypadków rasy kaukaskiej [23]. Prawdopodobieństwo rozpoznania mutacji jako przyczyny SRNS jest odwrotnie proporcjonalne do wieku w

momencie rozpoczęcia choroby i wzrasta u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym lub obecnością objawów pozanerkowych [27]. Niemniej należy pamiętać, że geny powszechnie występujące w jednej populacji mogą nie być tak powszechne w innych [28-30]. U chorych z monogenowymi postaciami SRNS leczenie immunosupresyjne powinno zostać odstawione, ponieważ istnieją dowody potwierdzające nieskuteczność tego leczenia [31].

Biopsja nerek

Biopsja nerki pozwala na wykluczenie innych wymienionych powyżej rozpoznań różnicowych (np. nefropatii błoniastej) i potwierdzenie pierwotnej podocytopatii (MCD, FSGS lub DMS). Ponadto biopsja umożliwia wykrywanie i klasyfikowanie zaników cewek nerkowych, włóknienia śródmiąższowego i szklwienia kłębuszków nerkowych jako markerów rokowniczych [32,33]. Z tego powodu u dziecka po ustaleniu rozpoznania SOZN należy wykonać biopsję nerki przed rozpoczęciem leczenia CNI celem określenia istniejących zmian patologicznych. Biopsję należy wykonać zgodnie z obowiązującymi normami opisanymi w materiale uzupełniającym. Wyjątkiem jest sytuacja, w której została już rozpoznana znana monogeniczna postać SRNS, o której wiadomo, że nie odpowiada na leczenie immunosupresyjne. Biopsja nerki jest szczególnie istotna w przypadkach, w których dostęp do badań genetycznych jest ograniczony.

1.4 Badania genetyczne i doradztwo

- Zalecamy kompleksową analizę panelu genów (tj. panel sekwencjonowania następnej generacji w celu uwzględnienia wszystkich obecnie znanych genów SRNS, co jest obecnie najbardziej opłacalnym podejściem do badań genetycznych) (geny są wymienione w tabeli 3), chyba że fenotyp kliniczny sugeruje określony stan chorobowy, w którym to przypadku sugerujemy wykonanie pojedynczej analizy genowej (stopień B, zalecenie umiarkowane).
- Sugerujemy określenie patogenności zidentyfikowanych wariantów genetycznych zgodnie z wytycznymi American College of Medical Genetics [34]. W wybranych przypadkach można przeprowadzić analizę segregacji rodzinnej (stopień B, zalecenie umiarkowane).
- Zalecamy poradnictwo genetyczne dla chorych i ich rodzin, aby pomóc im w interpretacji zarówno oczekiwanych, jak i nieoczekiwanych wyników badań genetycznych. (stopień B, zalecenie umiarkowane).

Dowody i uzasadnienie

Zalecamy wykonywanie badań genetycznych zgodnie z obowiązującymi normami [24,35]. Obejmuje to potwierdzenie wariantów patogennych lub prawdopodobnych wariantów patogennych poprzez sekwencjonowanie Sangera. W przypadkach, w których nie stwierdzono mutacji przyczynowych w znanych panelach genowych, można rozważyć całe sekwencjonowanie egzomu lub całe sekwencjonowanie genomu, zwłaszcza jeśli podejrzenie etiologii genetycznej jest wysokie. Przy interpretacji wariantów o nieznanym znaczeniu

wymagana jest ostrożność i wiedza specjalistyczna [36]. Bez poradnictwa genetycznego chorzy i ich rodziny mogą nie rozumieć znaczenia wyników badań genetycznych [37].

1.5 Badania przesiewowe w kierunku zakażeń

- Zalecamy przeprowadzenie oceny klinicznej w kierunku gruźlicy zgodnie z wytycznymi specyficznymi dla danego kraju (np. radiografia klatki piersiowej, próba tuberkulinowa, test ilościowy), w przypadku podejrzenia klinicznego lub w przypadku pobytu lub podróży z obszarów endemicznych (stopień C, zalecenie umiarkowane).
- Proponujemy wykonanie badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, C, kiły i HIV: i) w celu wykluczenia wtórnych przyczyn ZN oraz ii) przed zastosowaniem immunosupresji, zwłaszcza rytuksymabu, ze względu na endemiczność tych zakażeń w niektórych krajach (stopień C, słabe zalecenie).

Dowody i uzasadnienie

W celu uwzględnienia częstości występowania chorób charakterystycznych dla danego kraju oraz indywidualnej oceny ryzyka, należy uzupełnić oceny dotyczące zakażeń powodujących wtórne formy SRNS.

2 Leczenie

2.1 Wstępne leczenie objawowe (nieimmunosupresyjne) u dzieci chorujących na SRNS

- Zalecamy, by w momencie rozpoznania SRNS włączyć do leczenia leki z grupy RAASi, w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokery receptorów angiotensyny (ARB) [ryc. 2] (wiarygodność danych: B, siła zaleceń: umiarkowana).
- Sugerujemy wykonanie oceny zmiany nasilenia białkomoczu po rozpoczęciu leczenia lekami RAASi (wiarygodność danych D, siła zaleceń: niska).
- Sugerujemy dążenie do maksymalnych dopuszczalnych dawek leków z grupy RAASi zamieszczonych w Tabeli S8, z uwzględnieniem tolerancji leku przez pacjenta (wiarygodność danych C, siła zaleceń: niska).
- Leki z grupy ACEi lub ARB należy stosować z ostrożnością u pacjentów chorujących na CKD w stadium 4. W przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, ostrego uszkodzenia nerek (AKI), hiperkaliemii lub częstych wymiotów / biegunki nie należy rozpoczynać podawania tych leków. Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej leki z tej grupy i wystąpiły wyżej wymienione objawy leki te należy odstawić. (wiarygodność danych X, siła zaleceń: wysoka).
- Zalecamy stosowanie tych leków z grupy RAASi, które metabolizowane są pozanerkowo (tj. Ramipryl i ARB), ponieważ u pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie takich leków nie prowadzi do ich kumulacji. (wiarygodność danych D, siła zaleceń: niska).

- Kobietom w wieku rozrodczym, leczonym preparatami z grupy RAASi należy zapewnić antykoncepcję, aby uniknąć ich potencjalnego działania teratogennego (wiarygodność danych X, siła zaleceń: wysoka).

Komentarz :

U pacjentów chorujących na CKD blokada RAAS przez ACEi lub ARB powoduje obniżenie ciśnienia wewnątrz kłębuszków, a przez to zmniejsza nasilenie białkomoczu i opóźnia postęp CKD [38–42]. Zalecamy dążenie do maksymalnych tolerowanych dawek RAASi (w zakresie podanych maksymalnych dopuszczalnych dawek). Działanie zmniejszające białkomocz tych leków jest zależne od wielkości dawki i może prowadzić do redukcji białkomoczu nawet o ok. 30 % [39]. Opisano przypadki pacjentów chorujących na SRNS, u których udało się uzyskać całkowitą remisję choroby w trakcie terapii ACEi lub ARB, bez stosowania dodatkowych leków immunosupresyjnych innych niż PDN [43]. Dlatego u dzieci z potwierdzonym lub podejrzanym SRNS leczenie preparatami RAASi można rozpocząć już 4 tygodnie po włączeniu PDN, nawet jeszcze w trakcie tak zwanego „okresu potwierdzenia”. Należy pamiętać, że leki z grupy ACEi / ARB mogą zwiększać ryzyko wystąpienia AKI, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną CKD lub zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej [44,45]. Nie zaleca się leczenia skojarzonego za pomocą ACEi i ARB ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych, w tym AKI i zgonu [46]. Leki z grup RAASi, które metabolizowane są pozanerkowo, powinny być preferowane. Zmniejsza to ryzyko kumulacji leku u chorych z CKD (Tabela S8) [44]. Pacjentkom w wieku rozrodczym przyjmującym preparaty RAASi zaleca się stosowanie antykoncepcji, aby uniknąć ich potencjalnego działania teratogennego [47].

2.2 Leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu u dzieci z SRNS

- Zalecamy, aby CNI (cyklosporyna-CsA lub takrolimus- TAC) były lekami immunosupresyjnymi pierwszego wyboru u dzieci chorujących na SRNS. Rozpoczęcie leczenia tymi lekami powinno nastąpić tuż po potwierdzeniu rozpoznania (ryc. 2) (wiarygodność danych B, siła zaleceń: umiarkowana).
- Po ustaleniu rozpoznania SRNS sugerujemy stopniowe ograniczanie dawki PDN, prowadzące do odstawienia PDN po 6 miesiącach (wiarygodność danych D, siła zaleceń: niska).
- U pacjentów, u których stwierdza się obniżoną filtrację kłębuskową eGFR <30 ml / min / 1,73 m², AKI i / lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zalecamy wstrzymanie lub opóźnienie leczenia CNI (wiarygodność danych X, siła zaleceń: bardzo wysoka).
- U pacjentów z rozpoznaną monogenową (genetycznie uwarunkowaną) postacią SRNS zalecamy wstrzymanie CNI i przerwanie leczenia PDN (wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana).

- Gdy leki z grupy CNI nie są dostępne lub są trudno dostępne z uwagi na ich koszt, sugerujemy podanie cyklofosfamid (CPH) [dożylnie lub doustnie] wraz z ewentualnym jednoczasowym włączeniem steroidoterapii w wysokich dawkach (wiarygodność danych D, siła zaleceń: niska).
- Zalecamy poinformowanie pacjenta i jego rodzinę o potencjalnych skutkach ubocznych leków immunosupresyjnych, jak podano w Tabeli 4 (wiarygodność danych: X, siła zaleceń: niska).

Komentarz:

Inhibitory kalcyneuryny

Do tej pory opublikowano wyniki 8 badań o typie RTC, w których badano skuteczność leczenia CNI jako terapii pierwszego rzutu u dzieci chorujących na SRNS. Wyniki grupy leczonej CNI porównywano z grupą dzieci, które nie otrzymały żadnego leczenia [49,50], otrzymały placebo [48] lub były leczone dożylną postacią MPDN, [51], MMF z deksametazonem [52] lub TAC [53,54] oraz dożylną postacią CYPH [55,56]. Przedstawione dane zebrano (tabela uzupełniająca S2) i wyliczono sumaryczną „liczbę pacjentów z całkowitą lub częściową remisją”. Terapia z zastosowaniem CsA wykazała wyższą skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, braku leczenia oraz dożylnego podażu MPDN (~ 75% vs. 22%) w każdej grupie chorych, niezależnie od wyniku badania histopatologicznego nerki (współczynnik ryzyka 3,50 [95% CI 1,04-9,57] [14]. W badaniu porównującym skuteczność TAC i CsA nie wykazano różnicy ich działania (współczynnik ryzyka 1,05 [95% CI 0,87–1,25]) [53,54,14]. Zarówno stosowanie CsA jak i TAC było bardziej skuteczne niż leczenie dożylną postacią CPH (78% vs. 40%; współczynnik ryzyka 1,98 [95% CI 1,25- 3.13]) [56,55]. Terapia CsA była podobnie skuteczna jak leczenie MMF w połączeniu z deksametazonem (46% vs. 33%; współczynnik ryzyka 1,38 [95% CI 0,9–2,10] [52]. Stosowanie TAC w celu podtrzymania remisji okazało się bardziej skuteczne w porównaniu z MMF (90% vs. 45%; współczynnik ryzyka 2,01 [95% CI 1,32–3,07] [57]. W publikacjach prezentujących porównanie wyników pacjentów leczonych CsA z pacjentami, którzy nie byli leczeni lub otrzymywali placebo lub MPDN nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ESKD. Należy jednak podkreślić że prezentowane analizy obejmowały małą grupę pacjentów, u których doszło do ESKD [48,58,51].

W badaniu porównującym leczenie CNI i CPH (I.V.) odnotowano większą liczbę działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych CPH. Nie stwierdzono jednak różnic jeśli chodzi o częstość występowania cech przewlekłej nefrotoksyczności czy śmierci [55]. Również w badaniach porównujących leczenie CsA, terapię MMF z deksametazonem i leczenie TAC częstość występowania ESKD czy 50% spadku eGFR była taka sama [55,57,53,52].

Leczenie CNI nie jest zalecane u pacjentów ze zmniejszonym eGFR, AKI i (lub) niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na nefrotoksyczne działanie tych leków. Jednak w przypadku pacjentów ze stabilną CKD, u których nie można stosować innej terapii kontrolującej przebieg choroby, leczenie CNI może być terapią, która pozwoli obniżyć białkomocz i wydłużyć czas przeżycia nerek [59].

U pacjentów chorujących na SRNS, którzy, pomimo leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy lekami z grupy CNI, nie wykazują nawet częściowej remisji, można rozpoznać SRNS oporny na CNI [cyklosporynooporny SRNS]). U pacjentów, którzy nie osiągnęli przynajmniej częściowej remisji przez okres 12 miesięcy pomimo stosowania zarówno CNI jak i leków o odmiennym mechanizmie działania, można rozpoznać SRNS oporny na wiele leków (jak wyżej) [wielolekooporny zespół nerczycowy]. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany genetycznie uwarunkowany SRNS, o którym wiadomo, że nie poddaje się leczeniu immunosupresyjnemu oraz jeśli u pacjenta nie zaobserwowano wcześniej żadnej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy przerwać dalszą terapię tymi lekami. Sugerujemy, aby u takich pacjentów nie stosować leczenia immunosupresyjnego. Sugerujemy kontynuowanie możliwie jak najdłużej terapii lekami z grupy RAASi, aż do momentu osiągnięcia zaawansowanych stadiów CKD lub braku tolerancji tych leków (ryc. 2).

Leki alkilujące i leczenie w przypadku ograniczonej dostępności innych leków

CPH w porównaniu z PDN / placebo nie wykazał różnicy jeśli chodzi o uzyskanie całkowitej remisji u chorych z SRNS (współczynnik ryzyka 1,06 95% CI 0,61-1,87) [60,61]. Ogółem 36% dzieci leczonych CPH w porównaniu z 35% przyjmujących PDN osiągnęło całkowitą remisję [60]. Podobny odsetek remisji odnotowano u pacjentów leczonych postacią dożylną i doustną CPH (każdy ~ 50%) [62-64] [14]. Opisywana w niektórych publikacjach (badaniach obserwacyjnych) poprawa po leczeniu CPH może wynikać z pewnego nakładania się SSNS i SRNS [65, 66].

Przed okresem 2000-2010 badania genetyczne nie były powszechnie dostępne. Wcześniejsze badania mogły więc obejmować również pacjentów z monogenicznymi postaciami zespołu nerczycowego i tym samym wpływać na uzyskane wyniki analiz skuteczności leczenia tym lekiem pacjentów chorujących na SRNS np. zaniżając wskaźniki odpowiedzi na CPH.

Wydaje się, że można podjąć próbę indukcji remisji za pomocą CPH, zwłaszcza w przypadku ograniczonych możliwości stosowania innych leków. Jeśli jednak nie uzyska się poprawy lek należy odstawić. Chlorambucil nie był oceniany w żadnym badaniu RCT, nie sugerujemy więc stosowania tego leku.

2.3 Schemat dawkowania CNI, monitorowanie leczenia i kontroli działania leku.

- Sugerujemy by leczenie CsA rozpoczynać od dawki 3-5 mg / kg / dobę (maks. dawka początkowa 250 mg / dobę) - doustnie dwa razy dziennie (wiarygodność danych B, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy stopniowe zwiększanie dawki CsA w co najmniej dobowych odstępach, dążąc do osiągnięcia minimalnych poziomów CsA we krwi zawierających się pomiędzy 80-120 ng / ml. Oznaczenia stężenia leku należy dokonywać w oparciu o testy potwierdzone względem tandemowej spektrometrii mas (wiarygodność danych B, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy by dawka początkowa TAC wynosiła 0,1-0,2 mg / kg / dzień (maks. dawka początkowa 5 mg / dzień) i była podawana doustnie dwa razy dziennie (wiarygodność danych B, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy stopniowe zwiększanie dawki TAC w celu uzyskania minimalnych poziomów leku pomiędzy 4-8 ng / ml. Sugerujemy również by każdorazowe zwiększanie dawki odbywało się nie częściej niż co 3 dni (wiarygodność danych B, siła zaleceń : niska).
- Zalecamy monitorowanie minimalnych poziomów CsA / TAC co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia poziomów docelowych, a następnie co 1-3 miesiące. Zalecamy jednoczesne oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy jako parametru bezpieczeństwa (wiarygodność danych D, siła zaleceń : niska) [Tabela 2].
- Zalecamy zmniejszenie dawki CNI lub jej wycofanie, jeśli eGFR spadnie poniżej 30 ml / min / 1,73 m² (wiarygodność danych X, siła zaleceń : wysoka).

Komentarz:

Oznaczenie stężenia CsA w tzw. punkcie czasowym C₂, t.j. 2 godziny po przyjęciu dawki leku jest najdokładniejszym sposobem oceny poziomu terapeutycznego tego leku [67]. Jednak docelowe poziomy C₂ u pacjentów z SRNS nie zostały ostatecznie ustalone. Oznaczenia te nie weszły też do rutynowego stosowania w opiece nad pacjentem z SRNS. Zalecane są oznaczenia stężenia CsA we krwi pełnej metodą tandemowej spektrometrii mas. Za pomocą tych testów uzyskuje się niższe wartości niż we wcześniej stosowanych testach immunologicznych. Zakresy poziomów CsA podawane w ostatnich RCT różnią się znacznie [48,58,49,56,52,53]. W najnowszych badaniach utrzymywano niższe poziomy CsA (najniższe wartości 80-150 ng / ml), przy początkowej dawce 5-6 mg / kg / dzień [53,55,57,54]. Nawet niskie poziomy CsA mogą być związane z długotrwałą nefrotoksycznością u dzieci chorujących na zespół nerczycowy. Z tego powodu, pomimo większej skuteczności leczenia za pomocą wysokich poziomów CsA, sugerujemy, by dążyć do utrzymania minimalnego poziomu CsA 80-120 ng / ml. Oznaczeniu stężenia CsA zawsze powinna towarzyszyć analiza stężenia kreatyniny jako parametru pozwalającego ocenić bezpieczeństwo stosowanej terapii. Bardzo wysokie dawki CsA (poziomy C₂> 600 ng / ml) związane były ze zwiększonym ryzykiem nefrotoksyczności leku, szczególnie jeśli jednocześnie stosowano leczenie ACEis /

ARB u dzieci z SDNS [68]. Poziomy CsA należy monitorować co tydzień, aż do osiągnięcia docelowego stężenia i dawki leku, a następnie co 1-3 miesiące.

2.4 Czas trwania leczenia CNI

- Sugerujemy aby minimalny okres leczenia CNI, który pozwoli ustalić odpowiedź na stosowane leczenie wynosił 6 miesięcy (wiarygodność danych B, siła zaleceń : niska).
- Zalecamy odstawienie leczenia CNI, jeśli po 6 miesiącach nie zostanie osiągnięta częściowa remisja choroby (wiarygodność danych B, siła zaleceń : umiarkowana).
- Jeśli osiągnięta zostanie całkowita remisja, dawki CNI powinny zostać zmniejszone do najniższej dawki koniecznej do utrzymania remisji. Sugerujemy również rozważenie odstawienia CNI po okresie 12-24 miesiącach, aby zmniejszyć ryzyko nefrotoksyczności (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska). U tych pacjentów można rozważyć konwersję na MMF, aby zminimalizować nefrotoksyczność i utrzymać remisję (vide infra).
- Jeśli po odstawieniu CNI dojdzie do nawrotu choroby, sugerujemy podjęcie próby leczenia CNI wraz z doustnym PDN w wysokich dawkach przez 4-tygodnie. Można rozważyć również włączenie do leczenia MMF (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Jeśli osiągnięto częściową remisję, sugerujemy kontynuowanie leczenia CNI w tej samej dawce przez minimum 12 miesięcy (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

Ze względu na ryzyko nefrotoksyczności i wystąpienia innych działań niepożądanych związanych z długoterminową immunosupresją (patrz Tabela 4), jeśli nie zostanie osiągnięta przynajmniej częściowa remisja choroby terapię lekami CNI należy przerwać po 6 miesiącach. Jeśli zostanie osiągnięta całkowita remisja, sugerujemy rozważenie przerywania leczenia CNI po okresie 12-24 miesięcy. Leczenie nawrotów zespołu nerczycowego - patrz punkt 7.2.

2.5 Mykofenolan mofetylu

- Jeśli rozważa się leczenie immunosupresyjne u dziecka chorującego na SRNS, u którego stwierdza się eGFR <30 ml / min / 1,73 m², sugerujemy stosowanie MMF zamiast CNI ze względu na ryzyko nefrotoksyczności związane z terapią CNI (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- W przypadku dziecka chorującego na SRNS, u którego dojdzie do nawrotu choroby i ponownej remisji uzyskanej za pomocą steroidów, sugerujemy rozważenie zastosowania MMF w celu utrzymania tej remisji (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- U pacjentów chorujących na SRNS, którzy osiągnęli pełną remisję podczas leczenia CNI przez co najmniej 12 miesięcy, sugerujemy rozważenie zamiany leczenia na MMF jako alternatywnego dla CNI środka immunosupresyjnego (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

W przypadku rozważania włączenia leczenia immunosupresyjnego u dziecka chorującego na SRNS, u którego stwierdza się upośledzoną funkcję nerek (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²), aby uniknąć nefrotoksyczności CNI, można zastosować MMF. W opublikowanych wynikach badań stosowanie CsA nie było skuteczniejsze w indukcji remisji choroby w porównaniu z leczeniem schematem łączonym: MMF z deksametazonem (45% vs. 33%) [52]. W przypadku, gdy u dziecka chorującego pierwotnie na SRNS, dojdzie do nawrotu choroby i uzyskania remisji za pomocą leczenia steroidami (steroidowrażliwy nawrót zespołu nerczycowego) można w dalszej terapii zastosować MMF do leczenia podtrzymującego remisję, podobnie jak w badaniach RTC oceniających skuteczność stosowania MMF w nawrotowym SSNS [69, 22, 70]. Celem takiej modyfikacji leczenia jest uniknięcie długotrwałej toksyczności CNI. Protokół konwersji z leczenia CNI na podawanie MMF z powodzeniem zastosowano u dzieci chorujących na SRNS, których leczono przez średni okres 1,7 roku preparatami CNI z regularnym monitorowaniem poziomu leku [71]. Jednak wyniki RCT dotyczących konwersji leczenia z TAC do MMF wykazały gorszą skuteczność w utrzymaniu remisji u pacjentów po modyfikacji[57]. Sugerujemy aby dawka początkową MMF wynosiła 1200 mg / m² na dobę. Na podstawie wyników u pacjentów z SSNS [22] sugerujemy monitorowanie leczenia MMF za pomocą oceny jego biodostępności z docelową wartością AUC dla MMF > 50 µg x h / ml

2.6 Powtórna biopsja nerki

- W przypadku stwierdzenia niewyjaśnionego spadku eGFR lub narastania białkomoczu sugerujemy rozważenie wykonania powtórnej biopsji nerki w celu oceny nefrotoksyczności leczenia CNI (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy rozważenie wykonania biopsji nerki również u tych pacjentów, którzy mieli wydłużone leczenie CNI (> 2 lata) lub gdy wznowiono leczenie CNI (włączono po raz drugi lek do leczenia) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

Niewyjaśniony spadek eGFR lub narastanie białkomoczu u pacjenta chorującego na SRNS może być spowodowane progresją choroby lub nefrotoksycznością stosowanej terapii, szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych preparatami CNI. Za nefrotoksycznością preparatów CNI będą przemawiały takie cechy stwierdzone w badaniu histopatologicznym, jak : szkliwienie arterioli i wakuolizacją ich mięśniówki gładkiej, zmiany niedokrwienne w kłębuszkach nerkowych (w tym zapadanie się kłębuszków nerkowych), przerost komórek aparatu przykłębuszkowego, włóknienie śródmiąższowe i atrofia komórek cewek oraz cechy uszkodzenia mitochondrialnego w badaniu za pomocą mikroskopii elektronowej [72].

2.7. Jednoczesna /towarzysząca steroidoterapia

- Nie zalecamy rutynowego stosowania przedłużonego (> 6 miesięcy) leczenia PDN u pacjentów chorujących na SRNS, leczonych CNI i RAASi (wiarygodność danych C, siła zaleceń : umiarkowana)
- Sugerujemy, by po włączeniu do leczenia CNI u pacjentów chorujących na SRNS zmniejszenie jednorazowych dawek dobowych PDN odbywało się w następującym schemacie: 40 mg / m²/d przez 4 tygodnie, 30 mg / m² /d przez 4 tygodnie, 20 mg / m²/d przez 4 tygodnie, 10 mg / m² /d przez 8 tygodni, a następnie odstawienie leku (wiarygodność danych D, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

Skuteczność leczenia prednizonem była oceniana w kilku badaniach RCT [56, 52,53,55]. Dawkowanie i czas trwania terapii PDN były różne i wahały się od 1 mg / kg / dobę przez 6 miesięcy do 0,3 mg / kg / dobę przez 6 miesięcy. Nie udowodniono, by długotrwałe leczenie doustnym PDN było korzystne dla pacjentów chorujących na SRNS. Długotrwała steroidoterapia zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań; dlatego sugerujemy stopniowe zmniejszanie dawki PDN z zachowaniem schematu sugerowanego powyżej, [73,74]. Leczenie PDN może zostać odstawione szybciej, szczególnie u pacjentów, u których doszło do wystąpienia powikłań leczenia sterydami. Zalecenie to nie dotyczy tej części pacjentów chorujących na SRNS, którzy wcześniej osiągnęli całkowitą remisję w trakcie leczenia CNI, a w dalszej obserwacji obserwowano u nich steroidozależność. U tych pacjentów można przedłużyć leczenie niskimi dawkami PDN podawanymi do drugiego dnia.

3.1 Leczenie drugiej linii

- Pacjentom chorującym na SRNS, którzy nie osiągnęli częściowej lub całkowitej remisji choroby pomimo leczenia CNI (oraz u tych, u których nie potwierdzono żadnych mutacji ani nie rozpoznano żadnego zespołu przebiegającego z SRNS), powinno się zaproponować udział w badaniach klinicznych oceniających nowe potencjalne terapie SRNS (nieocenione).
- Jeśli w danym momencie żadne badanie kliniczne nie jest dostępne, można rozważyć zastosowanie u tych pacjentów rytuksymabu (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy podanie RTX w dwóch infuzjach w dawce 375 mg / m² na infuzję w celu obniżenia liczby komórek CD19 poniżej 5 na mikrolitr lub 1% (zwykle wystarczają 1-2 infuzje w ciągu dwóch tygodni) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Rytuksymabu nie należy podawać w przypadku gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub zakażeń wirusem JC. W przypadku podejrzenia klinicznego i lub zagrożenia endemicznego przed podaniem RTX pacjenci powinni przejść badania przesiewowe, w tym : rtg klatki piersiowej, testy skórne lub badania krwi w kierunku gruźlicy, ocena serologiczna kierunku infekcji HBV, w tym HBs-Ag, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia podwyższonych

stężenia enzymów wątrobowych. W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych sugerujących zakażenie wirusem JC wskazane jest wykonanie badania płynu rdzeniowego przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem (wiarygodność danych X, siła zaleceń : niska).

- U pacjentów opornych lub nietolerujących rytuksymabu można rozważyć zastosowanie ofatumumabu i pozaustrojowych metod oczyszczania krwi, takich jak terapeutyczna wymiana osocza (plazmafereza) , immunoadsorcja lub afereza lipidowa (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska)

Komentarz:

Badania obserwacyjne wykazały wystąpienie całkowitej remisji u około 30% pacjentów leczonych rytuksymabem w ramach terapii ratunkowej u pacjentów chorujących na SRNS oporny na wiele leków [75–85]. Nie wykazano przewagi terapii rytuksymabem w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem wymiany osocza (plazmaferezy) i immunoadsorcji. [85]. W większości opublikowanych badań pacjenci chorujący na SRNS oporny na wiele leków otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg / m² na infuzję. Zwykle podanie 1-2 infuzje w ciągu dwóch tygodni wystarczało do osiągnięcia delecji komórek CD19 poniżej 5 na mikrolitr lub 1% liczby limfocytów. U pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą remisję, należy monitorować białkomocz z pierwszej porannej próbki moczu oraz liczbę limfocytów B. W przypadku uzyskania remisji , wskazane jest podanie drugiego cyklu leczenia rytuksymabem, jeśli po ustąpieniu delecji limfocytów B (liczba komórek CD19 > 5 na mikrolitr lub 1% liczby limfocytów) ponownie zacznie narastać białkomocz. Przeciwwskazaniem do podania rytuksymabu jest zapalenie wątroby typu B, gruźlica oraz zakażenie wirusem JC. Zaleca się stosowanie profilaktyki kotrimoksazolem oraz dokończenie odpowiednich dla danego wieku szczepień (zgodnie z lokalnym harmonogramem) (patrz 5.2.2 i 5.2.3). W trakcie leczenia rytuksymabem powinno być monitorowanie poziomu immunoglobuliny IgG w surowicy. U około 30 % pacjentów leczonych rytuksymabem obserwowano obniżenie stężenia IgG w surowicy [86,87].

Do tej pory opublikowano wyniki kilku badań, w których uzyskano całkowitą remisję SRNS za pomocą ofatumumabu. Prace te obejmowały zwykle małą populację dzieci, u których nie osiągnięto poprawy po wcześniejszym leczeniu RTX lub u których stwierdzono nietolerancję tego leku oraz wyjątkowo dotyczyły również leczenia pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni RTX. [88–90]. W dwóch publikacjach Ofatumumab podawano zgodnie ze schematem: dawka początkowa 300 mg / 1,73 m² (maks. 300 mg) z następującymi po niej 5 cotygodniowymi dawkami w wielkości 2000 mg / 1,73 m² (maks. 2000 mg) [89,90]. W pojedynczym doniesieniu (opis przypadku) dawka leku wynosiła 750 mg / 1,73m² [88].

Do tej pory opublikowano wiele opisów terapii eksperymentalnych stosowanych u pacjentów chorujących na SRNS oporny na wiele leków. Są to zarówno próby leczenia farmakologicznego jak i z zastosowaniem technik pozaustrojowych. W pojedynczych

przypadkach lub u nielicznej serii pacjentów leczonych plazmaferezą, wymianą osocza, immunoabsorpcją, aferezą lipidową [91-93], abataceptem czy inhibitorem B7-1 [94-96] oraz doustną galaktozą [97–99] stwierdzono częściową lub całkowitą remisję choroby. Zdecydowanie zachęca się do włączenia pacjentów w badania kliniczne badające wyżej wymienione lub inne nowatorskie terapie (trwające badania są wymienione tutaj: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

3.2 Wycofanie immunosupresji u pacjentów nieodpowiadających na leczenie

- Celem ułatwienia decyzji o dalszym leczeniu immunosupresyjnym zalecamy by pacjentowi chorującemu na SRNS wykonać badanie przesiewowe dla wszystkich znanych genów związanych z podocytopatią, (wiarygodność danych X, siła zaleceń : wysoka).
- Zalecamy by pacjentom oraz ich rodzicom udzielić pełnej informacji dotyczącej wysokiego ryzyka progresji choroby do ESKD u pacjentów chorujących na dziedziczne/rodzinne postaci i / lub SRNS oporny na wiele leków (wiarygodność danych X, siła zaleceń : wysoka).
- Zalecamy przerwanie nieskutecznych terapii immunosupresyjnych i kontynuowanie leczenia nieimmunosupresyjnego, w tym RAASi i innego leczenia objawowego (wiarygodność danych X, siła zaleceń : bardzo wysoka).
- U pacjentów, u których nie rozpoznano genetycznie uwarunkowanego SRNS sugerujemy podjęcie próby leczenia dostępnymi nowatorskimi terapiami, co do których są prowadzone w danym czasie badania kliniczne (wiarygodność danych X, siła zaleceń : bardzo wysoka).
- U pacjentów z wrodzonymi genetycznymi postaciami SRNS, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą remisję choroby za pomocą leczenia immunosupresyjnego sugerujemy:
 - o ponowną analizę badań genetycznych, celem potwierdzenia, czy stwierdzona mutacja była rzeczywiście patogenna, czy jest związana tylko z pewnym prawdopodobieństwem wystąpienia choroby (wiarygodność danych A, siła zaleceń : wysoka).
 - o omówienie z rodzicami chorego decyzji o kontynuacji lub zaprzestaniu immunosupresji przedstawiając przewidywane korzyści z uzyskania remisji (złagodzenie objawów; potencjalnie niższe ryzyko progresji choroby) w odniesieniu do potencjalnego ryzyka powikłań (toksyczność związana z terapią; infekcje) i kosztu terapii (wiarygodność danych A, siła zaleceń : wysoka).

Komentarz:

Brak odpowiedzi na stosowaną terapię wiąże się z szybką progresją w kierunku ESKD [100,101,11]. U pacjentów chorujących na SRNS o podłożu genetycznym odnotowano niski odsetek całkowitej (2,7-3,0%) lub częściowej odpowiedzi (10,8-16%) na leczenie immunosupresyjne [101, 102 100,11]. Pacjenci z SRNS uwarunkowanym genetycznie częściej niż pacjenci bez potwierdzonych nieprawidłowości genetycznych osiągają ESKD (71–

74% vs. 4-29%) oraz wykazują krótszą medianę przeżycia funkcji nerek (45–48 miesięcy vs. 58–205 miesięcy) [100–102, 11]. Biorąc pod uwagę nieznaczne potencjalne korzyści płynące z kontynuacji immunosupresji wobec ryzyka powikłań stosowanej terapii, sugerujemy wycofanie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów chorujących na monogenową postać SRNS, u których nie doszło do poprawy. U osób z potwierdzonymi mutacjami w szlaku COQ należy rozważyć suplementację COQ10 [103–105]. Pomimo niskiego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na eksperymentalne terapie u pacjentów chorujących na SRNS oporny na wiele leków, można rozważyć takie leczenie. Kwalifikacja do takiego leczenia powinna być poprzedzona poinformowaniem pacjenta i jego rodziców o niskim prawdopodobieństwie korzyści i możliwej toksyczności tego typu terapii [89, 106,91,107,108] .

4. Metody leczenia objawowego , w tym leczenie przeciwobrzękowe

4.1 Sól

- Sugerujemy, aby unikać nadmiernego spożycia soli u dzieci z SRNS (Tabela S11) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Jeśli to możliwe, pacjentowi i jego rodzicom powinno się zapewnić konsultacje z dietetykiem dotyczącą stosowania odpowiedniej żywności o niskiej zawartości soli oraz unikania żywności o wysokiej zawartości soli. (wiarygodność danych D, siła zaleceń : niska).

4.2 Ilość przyjmowanych płynów

- Nie zalecamy rutynowego ograniczania ilości przyjmowanych płynów u pacjentów chorujących na SRNS (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy, by przy ustalaniu właściwej ilości przyjmowanych płynów brać pod uwagę ilość wydalanego moczu, stan nawodnienia pacjenta oraz stężenie sodu w surowicy (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

4.3 Leki moczopędne

- Sugerujemy rozważenie leczenia diuretykami pętlowymi (np. Furosemidem) u pacjentów z nasilonymi obrzękami. U pacjentów z obrzękami nie poddającymi się leczeniu można również rozważyć dodanie metolazonu (lek niedostępny w Polsce), tiazydów lub leków moczopędnych oszczędzających potas (wiarygodność danych C, siła zaleceń : umiarkowana).
- Nie należy stosować leków moczopędnych u pacjentów prezentujących objawy niskiej objętości wewnątrznaczyniowej, w tym u chorych, u których stwierdzono przedłużony czas nawrotu kapilarnego, tachykardię, hipotonię i skąpomocz ze względu na ryzyko wystąpienia zakrzepicy i AKI (wiarygodność danych X, siła zaleceń : wysoka).

4.4 Albumina – infuzje dożylnie

- Sugerujemy, by u pacjentów z nasilonymi obrzękami (wysięk osierdziowy / opłucnowy, wodobrzusze, obrzęki okolic narządów płciowych) oraz / lub objawową hipowolemią lub objawami przednerkowej niewydolności nerek (skąpomocz z powodu zmniejszenia objętości

wewnątrznaczyniowej) rozpocząć leczenie dożylnymi infuzjami ludzkiej albuminy (wiarygodność danych C, siła zaleceń : umiarkowana).

- Sugerujemy by dawka początkowa 20–25% roztworu albuminy wynosiła 0,5–1 g / kg masy ciała i była podawana dożylnie przez okres 4-8 godzin. Sugerujemy by w trakcie lub pod koniec infuzji dodać furosemid (1-2 mg / kg mc. dożylnie) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).
- W trakcie podawania wlewu z albuminy należy monitorować ciśnienie tętnicze i akcję serca co 30 min. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przeciążenia układu krążenia należy zwolnić prędkość wlewu lub wstrzymać infuzję. (wiarygodność danych X, siła zaleceń : wysoka).

4.5 Białko

- Nie ma wystarczających przesłanek, aby zalecać zwiększone spożycie białka u pacjentów chorujących na SRNS (nie oceniono).

Komentarz:

Nasilone obrzęki mogą być związane z niską objętością wewnątrznaczyniową (tzw. „teoria underfill”) lub z nadmiernym obciążeniem płynowym (tzw. teoria „overfill”) [109]. Wybór odpowiedniego leczenia powinien być uzależniony od nasilenia obrzęków oraz stanu objętości wewnątrznaczyniowej. Objawami wskazującymi na zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową są: zwężenie naczyń obwodowych (wydłużony czas nawrotu kapilarnego), tachykardia, hipotonia, skąpomocz i nasilona retencja sodu (frakcyjne wydalanie sodu [FeNa] <0,2%). Przeciwnie, nadciśnienie tętnicze i wysokie wydalanie sodu z moczem (FeNa> 0,2%) sugerują, że pacjent jest przewodniony („overfill”) [110–112].

Sól

Zgodnie teoriami „overfill”i „underfill” uważa się, że powstawanie obrzęków w idiopatycznym zespole nerczycowym wynika z zatrzymania i/lub zmniejszonego wydalania soli [109]. Z tego powodu zaproponowano ścisłe ograniczenie spożycia sodu <2 mEq / kg / dzień (<35 mg / kg / dzień) u dzieci chorujących na zespół nerczycowy [113, 114, 110]. Tak znaczne ograniczenie przyjmowania soli często nie jest u dzieci możliwe i czasem nie musi być bezwzględnie przestrzegane. Dlatego zamiast podania górnej granicy ilości przyjmowanej soli zalecamy unikanie nadmiernego spożycia soli w zależności od stopnia nasilenia obrzęków (tabela uzupełniająca S11). Zwykle ocena spożycia soli wymaga porady dietetycznej.

Płyn

U dzieci chorujących na zespół nerczycowy sugeruje się stosowanie ograniczenia przyjmowanych płynów do ilości około 2/3 tzw. objętości podtrzymującej [7,114]. Takie zalecenie może jednak narazić pacjentów z obrzękami, u których stwierdza się niską objętość wewnątrznaczyniową („underfill”), na ryzyko wystąpienia hipowolemii. Z tego powodu nie

zalecamy rutynowego ograniczania ilości przyjmowanych płynów u pacjentów chorujących na SRNS. Zamiast tego sugerujemy zrównoważone przyjmowanie płynów uzależnione od ilości wydalanego moczu, stanu objętości wewnątrznaczyniowej i stężenia sodu w surowicy (niskie stężenie sodu w surowicy sugeruje przedawnienie- overfill). Pacjenci powinni unikać solonej żywności również dlatego, że słone posiłki zwiększają uczucie pragnienia (tabela uzupełniająca S11).

Leki moczopędne

W przypadku pacjenta chorującego na zespół nerczycowy, u którego stwierdza się nadmierne wypełnienie łożyska naczyniowego (pacjent „overfill”) leczenie nasilonych obrzęków wyłącznie lekami moczopędnymi jest bezpieczne i skuteczne. [113], W przypadku chorych z niskim wypełnieniem łożyska naczyniowego (pacjent „underfill”) agresywne leczenie lekami moczopędnymi niesie ze sobą ryzyko nasilenia wewnątrznaczyniowej hipowolemii, AKI i zakrzepicy [115]. Dlatego sugerujemy rozważenie leczenia diuretykami (w pierwszym rzędzie diuretykami pętlowymi) u pacjentów z nasilonymi obrzękami dopiero po wykluczeniu hipowolemii wewnątrznaczyniowej na podstawie wyżej wymienionych metod. Skojarzenie terapii diuretykiem pętlowym z leczeniem metolazonem (nieдоступny w Polsce- przyp. tłumacza.), tiazylem lub lekiem moczopędnymi oszczędzającym potas, w tym amiloridem lub spironolaktonem, może dodatkowo nasilać diurezę i należy rozważyć taką opcję u pacjentów, u których stwierdza się obrzęki niepoddające się leczeniu [116]. W trakcie stosowania łączonej terapii moczopędnej należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia ciężkiej hipokaliemii lub hiperkaliemii, zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i zasadowicy [117–120]. Furosemid jest lekiem krótko działającym (T_{1/2} - 6h) i cechuje się dużą zmiennością biodostępności po podaniu doustnym (10-100%). Z tego powodu furosemid należy podawać co najmniej dwa razy dziennie w dawkach doustnych lub dożylnie, zwłaszcza jeśli nie obserwuje się dobrej odpowiedzi na leczenie. [121, 122].

Albumina – infuzje dożylnie

U pacjentów z nasilonymi obrzękami, niepoddającymi się leczeniu wlewy dożylnie albuminy wraz z diuretykami pętlowymi zwiększają diurezę poprzez mechanizm zwiększonego ciśnienia onkotycznego i poprawy stosunków hemodynamicznych w krążeniu nerkowym. Leczenie takie jest skuteczne zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których stwierdza się niskie wypełnienie łożyska naczyniowego (pacjenci „underfill”). [123-125] Skuteczność takiego leczenia jest ograniczona w czasie [126] i wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych [127], niewydolności oddechowej i zastoinowej niewydolności serca. Ryzyko wystąpienia powikłań jest wyższe w przypadku zbyt szybkiej infuzji lub gdy leczenie jest stosowane u pacjentów z przepełnieniem łożyska naczyniowego (pacjenci „overfill”) lub pacjentów ze skąpomoczem [126]. Dlatego przed włączeniem leczenia konieczna jest dokładna ocena stanu wypełnienia

przestrzeni wewnątrznaczyniowej pacjenta oraz ilości wydalanego moczu [110]. Dawki 20%-25% roztworu albuminy do maksymalnie 1 g / kg podane w czasie nie krótszym niż 4 godzin uważane są za bezpieczne [128]. Sugerujemy ograniczenie wlewów albuminy do pacjentów, u których stwierdza się nasilone obrzęki (wysięk osierdziowy / opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk w okolicach narządów płciowych), objawową hipowolemię lub przednerkową niewydolność nerek. Dodanie furosemidu w trakcie i / lub pod koniec wlewu z albuminy poprawia działanie moczopędne wlewu.

Spożycie białka

Hipoalbuminemia wiąże się z wystąpieniem niektórych powikłań SRNS, w tym z zakrzepicą i ryzykiem wystąpienia AKI [115]. Nie ma dowodów, że zwiększone spożycie białka poprawia stężenie albuminy w surowicy lub wpływa na wyniki leczenia [129].

5. Zalecenia dotyczące stylu życia

- Zalecamy wspieranie aktywności fizycznej i zdrowego odżywiania u dzieci chorujących na SRNS z zastrzeżeniem, że aktywność fizyczna i dieta powinny być dostosowane do wydolności pacjenta i stadium CKD. Zalecamy edukację antynikotynową (odradzanie palenia) (wiarygodność danych C, siła zaleceń umiarkowana)

Dowody i uzasadnienie:

Pacjenci chorujący na SRNS mają zwiększone ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia [130] i schorzenia układu szkieletowego [131,132]. Z tego powodu zaleca się regularną aktywność fizyczną, powstrzymanie się od palenia tytoniu, korzystania z e-papierosów, nadużywania szkodliwych substancji oraz zdrowe odżywianie, tak jak w populacji ogólnej. Odżywianie powinno być konsultowane przez dietetyka, aby umożliwić wyliczenie odpowiedniego spożycia energii przy jednoczesnym uniknięciu wysokiego spożycia soli (jak wyżej) i fosforu oraz dostosowane diety do wieku dziecka lub jego wieku wzrostowego i stadium jego choroby CKD [133, 134]. Preferowane są posiłki przygotowywane w domu przy użyciu świeżych składników z wykluczeniem produktów przetworzonych, przechowywanych w puszkach, produktów mrożonych lub paczkowanych (Tabela S11). Wcześniej przetworzone, konserwowane produkty zawierają znacznie wyższą zawartość soli i fosforu nieorganicznego, który jest w 100% wchłaniany przez jelita [134].

6. Monitorowanie i leczenie powikłań zespołu nerczycowego oraz skutków ubocznych stosowanych leków

6.1 Monitorowanie powikłań zespołu nerczycowego

- Zalecamy monitorowanie przebiegu choroby pod kątem powikłań utrzymującego się zespołu nerczycowego oraz działań niepożądanych zalecanych leków (patrz Tabela 4) (wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana).

Komentarz:

Do powikłań związanych z chorobą należą: infekcje, hipogammaglobulinemia, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedobór witaminy D3, niskorosłość, otyłość, niedożywienie, AKI i CKD. Potencjalne skutki uboczne leków przedstawiono w tabeli 4, a podstawowe parametry diagnostyczne, które należy uwzględnić w rejestrach / badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli uzupełniającej S9.

6.2 Powikłania zespołu nerczycowego - zapobieganie i leczenie

6.2.1 Hipogammaglobulinemia - substytucja immunoglobulin

- W przypadku wystąpienia znacznego obniżenia stężenia IgG w surowicy oraz nawracających i/lub ciężkich infekcji sugerujemy rozważenie podawania substytucyjnego preparatów immunoglobuliny (wiarygodność danych D, siła zaleceń: niska).

Komentarz:

Pośród argumentów przemawiających przeciwko rutynowemu podawaniu preparatów IgG pacjentom chorującym na SRNS, u których stwierdza się niskie stężenia IgG w surowicy wymienia się : a) szybką utratę podanych immunoglobulin z moczem tuż po wlewie, b) komercyjne dostępne preparaty immunoglobulin zawierają niskie miana IgG przeciwko bakteriom, które głównie są odpowiedzialne za epizody septyczne (gronkowce, paciorkowce, bakterie Gram-ujemne) [135] oraz c) wysokie koszty terapii. Sugerujemy zatem, by kwalifikacja do leczenia za pomocą profilaktycznych wlewów immunoglobulin odbywała się na takich zasadach jak w przypadku pacjentów z innymi postaciami wtórnej hipogammaglobulinemii z nawracającymi i / lub ciężkimi zakażeniami [136].

6.2.2 Profilaktyka antybiotykowa

- Nie zalecamy stosowania rutynowej profilaktyki antybiotykowej u dzieci chorujących na SRNS (wiarygodność danych C, siła zaleceń: niska).
- Sugerujemy stosowanie profilaktyki antybiotykowej z kotrimoksazolem u pacjentów leczonych rytuksymabem przez okres od 3 do 6 miesięcy, w zależności od ustępowania delecji linii komórek B oraz jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych (wiarygodność danych C, siła zaleceń: niska).

Komentarz:

Aż 60% zgonów pacjentów chorujących na zespół nerczycowy jest spowodowana infekcją [137]. Opublikowane wyniki badań nie przemawiają za zaleceniem profilaktyki antybiotykowej u dzieci chorujących na SRNS [138-142]. Około 30-50% odnotowywanych infekcji było

spowodowanych zakażeniem pneumokokowym. Pozostałe infekcje były spowodowane przez bakterie Gram-ujemne, głównie E. coli [143, 137, 114, 144, 144-146]. W jednej z publikacji oszacowano, że należałoby podawać profilaktykę antybiotykową 110 dzieciom przez 1 rok, aby zapobiec 1 pneumokokowemu zapaleniu otrzewnej. [147]. Biorąc pod uwagę doniesienia o wysokiej śmiertelności wśród chorych na zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii, sugerujemy podawanie kotrimoksazolu pacjentom leczonym rytuksymabem przez okres od 3 do 6 miesięcy w zależności od liczby komórek w linii limfocytów B i stosowania dodatkowych leków immunosupresyjnych [75]. Zalecane dawki profilaktyczne kotrimoksazolu wynoszą: 5-10 mg TMP / kg / dobę lub 150 mg TMP / m² / dobę u niemowląt (w wieku co najmniej 4 tygodni) i starszych dzieci. Lek należy podawać w pojedynczej dawce dobowej lub w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin, 3 razy w tygodniu (w kolejnych następujących po sobie dniach lub co drugi dzień) z zachowaniem maksymalnej dawki: TMP 320 mg / dzień [148]. Dawka doustna u młodzieży wynosi od 80 do 160 mg TMP dziennie lub 160 mg TMP 3 razy w tygodniu [149]. W przypadku upośledzonej funkcji nerek, przy eGFR <30 ml / m² / min konieczna jest 50% redukcja dawki kotrimoksazolu. U pacjentów ze schyłkową niewydolność nerek, z eGFR <15 ml / m² / min, stosowanie kotrimoksazolu nie jest zalecane. W takich przypadkach alternatywną opcją leczenia może być podawanie profilaktycznych dawek pentamidyny w postaci inhalacji. Należy pamiętać, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność takiej terapii.

6.2.3 Szczepienia

- Zalecamy weryfikację statusu szczepienia dziecka zaraz po rozpoznaniu choroby oraz niezwłoczne ukończenie wszystkich zaległych szczepień, szczególnie w przypadku szczepień przeciw bakteriom otoczkowym (pneumokoki, meningokoki, Haemophilus influenzae) oraz, jeśli to możliwe, wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (wiarygodność danych A, siła zaleceń:wysoka).
- Zalecamy coroczne podawanie inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (wiarygodność danych A, siła zaleceń:wysoka).
- Zalecamy przestrzeganie krajowych wytycznych dotyczących szczepień w celu podawania nieaktywnych i żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z obniżoną odpornością (wiarygodność danych A, siła zaleceń: bardzo wysoka)
- Żywych szczepionek nie należy podawać pacjentom chorującym na SRNS, którzy przyjmują leki immunosupresyjne, w tym CNI, MMF i PDN (wiarygodność danych X, siła zaleceń:wysoka).

6.2.4 Zapobieganie zakażeniom wirusem ospy wietrznej

- Zalecamy, by pacjentom z SRNS, którzy nie przeszli odpowiednich szczepień a byli narażeni na kontakt z wirusem ospy wietrznej podać immunoglobuliny przeciw ospie wietrznej (VZIG) (wiarygodność danych A, siła zaleceń : wysoka).
- Jeśli preparat VZIG nie jest dostępny, sugerujemy leczenie acyklowirem w postaci doustnej (10 mg / kg QID przez 7 dni) w ciągu 7-10 dni od ekspozycji (wiarygodność danych C, siła zaleceń : umiarkowana).
- Zalecamy wykonanie szczepienia przeciw ospie wietrznej u pacjentów, którzy nie przeszli infekcji i nie otrzymali wcześniej właściwego szczepienia. Szczepienie powinno się odbyć w okresie remisji i w czasie kiedy pacjent nie przyjmuje leków immunosupresyjnych (wiarygodność danych A, siła zaleceń : wysoka).

Komentarz:

Zakażenie ospą wietrzną może zagrażać życiu dzieci chorujących na SRNS. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła VZIG do terapii w celu złagodzenia przebiegu infekcji wirusem VZV u pacjentów podatnych na tą infekcję, tj. u osób nieszczepionych i którzy nie przeszli wcześniej ospy wietrznej [150]. VZIG należy podać jak najszybciej, do 10 dni po ekspozycji [151-154]. Niestety w większości krajów VZIG nie jest dostępny. Wyniki dwóch opublikowanych badań obejmujących jednak małą liczbę pacjentów (z udziałem 52 dzieci z prawidłową odpornością i jedno badanie dotyczące 8 dzieci z chorobą nerek, leczonych kortykosteroidami) sugerują, że podawanie acyklowiru zmniejsza ryzyko zachorowania na ospę wietrzną, jeśli lek zostanie podany w ciągu 7-10 dni po ekspozycji i jest kontynuowany przez 7 dni [155-157]. Wskazane jest rozważenie podania szczepienia przeciw ospie wietrznej nieimmunizowanym pacjentom oraz członkom ich rodziny. Szczepienie takie należy podać po uzyskaniu remisji, ale nie w trakcie leczenia immunosupresyjnego.

6.2.5 Zapobieganie zakrzepicy:

- Zalecamy aktywne mobilizowanie pacjentów w możliwie największym stopniu oraz unikanie wszczepiania dożylnych wkłuc centralnych, z których można korzystać wyjątkowo, w sytuacji szczególnej i wyłącznie krótkoterminowo (wiarygodność danych X, siła zaleceń : bardzo wysoka).
- Nie ma wystarczających danych, aby zalecić rutynowe profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe u dzieci chorujących na SRNS, u których nie odnotowano w przeszłości incydentów lub zwiększonego ryzyka zakrzepicy (niesklasyfikowane).
- Sugerujemy profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe heparyną drobnocząsteczkową lub doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi u pacjentów z przebytymi w przeszłości incydentami zakrzepowo-zatorowymi oraz rozważenie leczenia osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka (po wszczepieniu dożylnego wkłucia centralnego, ze znaną dziedziczną predyspozycją do

zakrzepicy, w trakcie hospitalizacji z powodu gwałtownie przebiegającej choroby, z infekcją lub w razie wystąpienia ryzyka odwodnienia) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

- Sugerujemy przeprowadzenie skriningu trombofilowego wśród pacjentów chorujących na SRNS z dodatkowymi czynnikami ryzyka, w tym z dożylnym wkluciem centralnym, utrzymującym się białkomoczem nerczycowym oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w zakresie predyspozycji do zakrzepicy (Tabela 2) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

Częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u dzieci chorujących na zespół nerczycowy wynosi ok 3% (dane zebrane w kilku publikacjach [158-160]). Czynniki ryzyka obejmują nadkrzepliwość związaną z chorobą podstawową, predyspozycja do trombofilii, infekcje [161] oraz stosowane leczenie, w tym np. centralne wklucia dożylnie. U wszystkich dzieci chorujących na SRNS tuż po rozpoznaniu choroby należy przeprowadzić podstawowe badania oceniające czynność układu krzepnięcia (podane w Tabeli 2).

Sugerujemy poszerzenie koagulologicznych badań przesiewowych u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych (wcześniejsze zdarzenia zakrzepowe lub znane dziedziczne predyspozycje do zakrzepicy) o badania takie jak: diagnostyka w kierunku dziedzicznych niedoborów białek układu krzepnięcia (np. białko C, białko S i antytrombina) oraz badania genetyczne, w tym ocena występowania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w genach kodujących protrombinę (czynnik II G20210A) i czynnik V (czynnik V G1691A). Sugerujemy również rozważenie profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową u pacjentów chorujących na SRNS z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w perspektywie krótkoterminowej. W przypadku przewlekłego utrzymywania się ryzyka powikłań zakrzepowych sugerujemy rozważenie leczenia antagonistami witaminy K. [158]

6.2.6 Leczenie hiper- lub dyslipidemii

- Sugerujemy, aby uwzględniając wiek pacjenta, rozważyć włączenie leczenia obniżającego stężenie lipidów u dzieci z utrzymującym się zespołem nerczycowym opornym na wiele leków i utrzymującym się wysokim poziomem cholesterolu LDL na czczo (> 130 mg / dl; $> 3,4$ mmol / l) (wiarygodność danych C, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

Długotrwała hiper- / dyslipidemia wpływa niekorzystnie na utrzymujący się zespół nerczycowy i jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Dane oceniające terapie hipolipemizujące u dzieci są nieliczne [162–166]. Badania niekontrolowane dotyczące leczenia hipolipemizującego przeprowadzone u dzieci chorujących na zespół nerczycowy wykazały zmniejszenie poziomu LDL i całkowitego cholesterolu o 30-40% po zastosowaniu statyn i modyfikacji stylu życia. Opublikowane wyniki badań RCT u dzieci chorujących na

SRNS dotyczące takiej terapii nie wykazał znaczącego obniżenia poziomu lipidów [167-169]. Biorąc pod uwagę wysoką chorobowość sercowo-naczyniową związaną z dyslipidemią, sugerujemy rozważenie leczenia obniżającego stężenie lipidów u dzieci chorujących na SRNS, u których stwierdza się utrzymujący się wysoki poziom cholesterolu LDL > 130 mg / dl (3,4 mmol / l). Leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia, w tym modyfikacji diety, zwiększonej aktywności fizycznej i kontroli wagi [166]. Nie ma dowodów, które pozwoliłyby na zalecenie stosowania statyn celem obniżenia stężenia lipidów w trakcie terapii zespołu nerczycowego. Niektórzy eksperci sugerują rozważenie włączenia do leczenia statyn, gdy cholesterol LDL na czczo utrzymuje się stale > 160 mg / dl (4,1 mmol / l) [170, 140] lub nawet przy niższych wartościach > 130 mg / dl (3,4 mmol / l)), w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [166].

6.2.7 Suplementacja wapnia, magnezu i witaminy D.

- Sugerujemy doustne podawanie wapnia, w przypadku jeśli potwierdzi się występowanie hipokalcemii w oznaczeniach wapnia zjonizowanego i / lub wyliczeniu stężenia wapnia całkowitego skorygowanego do niskiego stężenia albuminy w surowicy (wiarygodność danych: C, siła zaleceń : niska).
- Sugerujemy suplementację cholekalcyferolem lub ergokalcyferolem, jeśli poziom 25-OH-witaminy D jest niski (<30 ng / ml) (stopień C, umiarkowane zalecenie).
- Sugerujemy doustne podawanie preparatów magnezu w przypadku objawowej hipomagnezemii (wiarygodność danych D, siła zaleceń : niska).

Komentarz:

U dzieci chorujących na SRNS dochodzi do utraty z moczem białka wiążącego witaminę D oraz 25-dihydroksywitaminy D. Może to prowadzić do niedoborów witaminy D, hipokalcemii, nadczynności przytarczyc i upośledzonej mineralizacji kości [171]. Suplementacja witaminy D u tych pacjentów jest skuteczna [172–174] i podobnie jak u innych pacjentów z CKD jest w tym przypadku zalecana [175]. Leczenie CNI może powodować hipomagnezemię powodującą skurcze mięśni kończyn dolnych. Podanie doustnych preparatów magnezu pozwala uniknąć objawowych epizodów hipomagnezemii.

6.2.8 Suplementacja hormonów tarczycy

- W przypadku niedoczynności tarczycy zalecamy suplementację lewotyrosyny (T4) (wiarygodność danych A, siła zaleceń wysoka).

Komentarz:

Przyczyną niedoczynności tarczycy u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (ang.SRNS) jest utrata białek wiążących tyroksynę w moczu [176,177]. Dlatego u chorych z utrzymującym się dużym białkomoczem (Tab. 2) należy regularnie monitorować stężenie TSH i wolnej T4 [178 179]. U dzieci z TSH >10 mU/l i niskim stężeniem wolnej T4 zaleca się leczenie

lewotyroksyną (T4) [180]. U dzieci bezobjawowych z podwyższonym TSH wynoszącym 4,5-10 mU/l i prawidłową wolną T4 należy okresowo monitorować czynność tarczycy i ponownie ocenić wskazania do leczenia [180,177,181].

6.2.9 Leczenie nadciśnienia tętniczego i powikłań związanych z CKD

- Zalecamy leczenie nadciśnienia tętniczego i powikłań związanych z CKD, takich jak anemia, kwasica metaboliczna i nadczynność przytarczyc, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi (*wiarygodność danych A, siła zaleceń wysoka*).

Komentarz:

Dzieci z SRNS mają istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia [130,132]. Jak u każdego dziecka z CKD, wysokie ciśnienie tętnicze (>95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu) powinno być leczone w celu uzyskania wartości ciśnienia tętniczego <75 percentyla u dzieci bez białkomoczem, a <50 percentyla u dzieci z białkomoczem [182,183]. Inne powikłania związane z CKD powinny być leczone zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [184,133,175].

7. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie nawrotów SRNS wnerkach własnych.

7.1 Zapobieganie nawrotom choroby

- Parametry kliniczne czy histologiczne stwierdzone w początkowej manifestacji klinicznej choroby, nie dają możliwości prognozowania nawrotów SRNS (niesklasyfikowane).

Komentarz:

Nie wiadomo, w jakim stopniu leki powinny być zmniejszane lub czy mogą być odstawione po uzyskaniu remisji [71,53]. Nawróty choroby stwierdzano nawet u 70% osób reagujących na terapię CNI po 6 lub 12 miesiącach od zaprzestania leczenia. Zaleca się kontynuowanie terapii immunosupresyjnej CNI lub MMF po uzyskaniu remisji przez okres co najmniej roku [6,57]. Stopniowe zmniejszanie CNI/MMF zamiast nagłego odstawienia może zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby [50].

7.2 Postępowanie w przypadku nawrotu choroby

Nawrót w trakcie leczenia CNI:

- Zalecamy monitorowanie przestrzegania zaleceń i przyjmowania leków (CNI) poprzez kontrolę stężenia leku we krwi zgodnie z harmonogramem monitorowania przedstawionym w tabeli 2 (*wiarygodność danych C, siła zaleceń umiarkowana*).
- Sugerujemy podawanie doustne PDN 60 mg/m² dziennie do momentu uzyskania remisji lub przez maksymalny okres 4 tygodni, z późniejszym zmniejszaniem dawki po uzyskaniu remisji (stopień C, słabe zalecenie).

W przypadku braku odpowiedzi, częstych nawrotów lub działań niepożądanych leków, zalecamy stosowanie się do protokołu leczenia opornego SRNS (patrz 3.1) (niesklasyfikowane)

Nawrót po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego:

- Sugerujemy podawanie doustnego PDN (60 mg/m² na dobę) do momentu osiągnięcia remisji lub przez maksymalny okres 4 tygodni, po czym po osiągnięciu remisji zmniejszanie dawki. Alternatywnie, sugerujemy ponowne zastosowanie leku immunosupresyjnego, który wcześniej był w stanie utrzymać remisję choroby (stopień D, słabe zalecenie).
- W przypadku braku pełnej odpowiedzi w ciągu 4 tygodni, częstych nawrotów lub działań niepożądanych leków, zalecamy stosowanie się do protokołu leczenia opornego SRNS (patrz 3.1) (niesklasyfikowane)

Komentarz:

Nawracający SRNS i rola kortykosteroidów

W kilku badaniach wykazano skuteczność PDN w leczeniu nawrotów SRNS. Początkowo w dawce 2 mg/kg/d w celu wywołania remisji [52,53], ze zmianą na co drugi dzień, a następnie zmniejszaniem dawki do końca 6 miesiąca leczenia [185,186]. Podawanie dożylnie MPDN było również skuteczne w indukowaniu remisji u chorych z nawrotami choroby [74,71,187]. Możliwe jest również ponowne rozpoczęcie stosowania leków innych niż glukokortykosteroidowych, które były wcześniej skuteczne u danego chorego.

8. Postępowanie z dziećmi z ESKD

8.1 Pacjenci dializowani

- Zalecamy, aby u pacjentów z resztkową czynnością nerek przed transplantacją mierzyć wydalanie białka z moczem w celu ułatwienia dokładnej kontroli po transplantacji pod kątem nawrotu choroby (*wiarygodność danych A, siła zaleceń wysoka*).

Zalecamy, aby w planowaniu terapii nerkozastępczej omówić z rodziną przewidywane ryzyko nawrotu choroby po przeszczepie nerki (*wiarygodność danych A, siła zaleceń wysoka*).

- Jeśli u chorego z ESKD przeszczep ma zostać przeprowadzony przed ustąpieniem zespołu nerczycowego, zaleca się rozważenie nefrektomii farmakologicznej lub chirurgicznej przed przeszczepieniem (*wiarygodność danych D, siła zaleceń wysoka*).

Komentarz:

Idealne przygotowanie do przeszczepu wymaga ustąpienia zespołu nerczycowego w celu zminimalizowania ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i umożliwienia właściwego monitorowania nawrotów po przeszczepie. Jeśli po rozpoczęciu dializy nie wystąpi odpowiednie zmniejszenie utraty białka ocenianej w 24-godzinnej zbiorce moczu, sugerujemy rozważenie wykonania nefrektomii farmakologicznej lub chirurgicznej. Należy jednak

rozważyć również korzyści płynące z utrzymywania się resztkowej czynności nerek i diurezy u chorych dializowanych.

8.2 Wybór biorców przeszczepów

- Zalecamy wykonanie badań genetycznych przed transplantacją, aby poinformować o ryzyku nawrotu SRNS (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

- Zaleca się, aby przeszczep nerki był oferowany dzieciom z ESKD będącej następstwem SRNS, niezależnie od przyczyny (genetyczna lub niegenetyczna) (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

- Sugerujemy, aby ryzyko i korzyści wynikające z powtórnego przeszczepu u pacjenta z nawrotem SRNS w wywiadzie omówić w zespole transplantologicznym oraz z pacjentem i jego rodziną podczas planowania powtórnego przeszczepu (*wiarygodność danych A, siła zaleceń umiarkowana*).

Komentarz:

Do czynników związanych z nawrotem SRNS po przeszczepie zalicza się: postać niegenetyczna vs. monogenowa SRNS (nawrót 24% vs. 0% w kohorcie brazylijskiej [188] i 50% vs. 7% w kohorcie europejskiej [101]; początkowa steroidooporność vs. steroidowrażliwość (OR 30, 95%CI 6,6-135,9) [189]; czas do ESKD <48 vs. >48 miesięcy (OR 11,7, 95%CI 1,53-89,1) oraz odsetek zeszkliwiających kłębuszków nerkowych < 55% w biopsji nerki (OR 16, 95%CI 1,45-1,76) [190]. U dzieci z nawrotem SRNS w nerce przeszczepionej w wywiadzie, ryzyko nawrotu w kolejnym przeszczepie wynosi >80% [188]. U chorych z nawrotem po przeszczepie całkowitą lub częściową remisję odnotowano u odpowiednio 63% i 8% chorych, a przeżycie allograftu po 10 latach wynosiło 50% [191,192].

8.3 Wybór dawców przeszczepów

- Kandydatom na żywych dawców nerki dla biorcy z SRNS zalecamy poddanie się badaniom genetycznym w celu oceny statusu genetycznego SRNS, jeśli badania są dostępne (*wiarygodność danych X, siła zaleceń wysoka*).

Zalecamy, aby kandydat na dawcę ze stwierdzonym patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem w dominującym genie, z objawami lub bez objawów, został wykluczony jako potencjalny dawca (*wiarygodność danych X, siła zaleceń wysoka*).

- Nosiciel heterozygotycznego wariantu genetycznego SRNS dziedziczonego recesywnie może być zaakceptowany jako potencjalny dawca po konsultacji genetycznej (z wyjątkiem nosicieli zmian patologicznych w *COL4A5*, *COL4A3* i *COL4A4*) (*wiarygodność danych C, siła zaleceń wysoka*).

- Nosiciel bezobjawowy wariantu o nieznanym znaczeniu może być zaakceptowany jako

potencjalny dawca przeszczepu po przeprowadzeniu szeroko zakrojonej oceny i udzieleniu porady, jeżeli nie są dostępne inne możliwości dawstwa narządów (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

- Zalecamy uwzględnienie przewidywanego ryzyka nawrotu choroby i przedwczesnej niewydolności przeszczepu przy rozważaniu kandydatury na dawcę (*wiarygodność danych A, siła zaleceń wysoka*).

Komentarz:

Pobieranie narządów od żywych dawców w kontekście genetycznych chorób nerek powinno być poprzedzone szczegółową oceną dawcy, starannym przeglądem wzorca dziedziczenia choroby oraz poradnictwem i badaniami genetycznymi [193,194]. Podczas gdy wywiad rodzinny dotyczący genetycznej choroby nerek dziedziczonej autosomalnie recesywnie (AR) nie jest uważany za przeciwwskazanie do pobierania nerek od dawców żywych, brak jest długoterminowych danych obserwacyjnych [193]. W przypadkach, w których SRNS przebiega zgodnie z autosomalnym dominującym sposobem dziedziczenia (AD), zniechęca się do dawstwa od żywych spokrewnionych dawców ze strony rodziny, której członkowie są dotknięci chorobą [193]. Jeśli nie ma pewności, czy kandydat na dawcę ma genetyczną chorobę nerek i czy choroba ta może wywołać CKD, dawstwo powinno być kontynuowane dopiero po poinformowaniu kandydata na dawcę o ryzyku dawstwa, jeśli choroba ta ujawni się w późniejszym okresie życia [193,194].

Nosicielei homozygotycznych mutacji *COL4A5* (matki i siostry), należy zniechęcać do oddawania nerek, ponieważ wiadomo, że rozwijają one ESKD [195]. Podobnej rady należy udzielić dawcom z patogennymi mutacjami heterozygotycznymi innych *COL4A* (*COL4A3* i *COL4A4*). Ponadto ryzyko dla dawców będących nosicielami mutacji heterozygotycznych *NPHS2* może być modyfikowane przez warianty takie jak R229Q, które uważa się za wariant dominujący-negatywny, który teoretycznie może stanowić ryzyko dla dawcy [196,197]. Badania obejmujące ocenę białkomoczu i krwinkomoczu wykonywane w ramach oceny dawcy powinny być interpretowane ze szczególną uwagą w przypadku rodzinnego SRNS. Jeżeli ocena genetyczna potencjalnego dawcy jest prawidłowa, ale wywiad rodzinny jest obciążony, dawstwo powinno być dokonane dopiero po uzyskaniu pełnej świadomej zgody.

8.4 Akceptacja żywego dawcy do przeszczepu nerki ze względu na ryzyko nawrotu choroby
- W przypadku pacjentów z niegenetycznym SRNS otrzymujących pierwszy przeszczep dawcą mogą być zarówno osoby zmarłe jak i dawcy żywi spokrewnieni (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

Komentarz:

Podobny odsetek chorych z nawrotami obserwowano w przypadku allograftów pochodzących od dawców żywych w porównaniu z dawcami zmarłymi (10-50% vs 3-45%), ale w przypadku

nawrotu FSGS po przeszczepie, przeżycie allograftu było lepsze w przypadku allograftów pochodzących od żywych dawców niż w przypadku allograftów od dawców zmarłych[198-200].

8.5 Wstrzymanie przeszczepiania pacjentów, u których wcześniej stwierdzano nawroty ZN

- Zalecamy zniechęcanie potencjalnych żywych dawców do oddania nerki dla biorców, u których podczas pierwszego przeszczepu doszło do nawrotu choroby (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

- Biorcom, u których w przeszłości doszło do utraty przeszczepu z powodu nawrotu NS, zwłaszcza jeśli dializa jest trudna do kontynuowania lub wiąże się z zagrażającymi życiu zdarzeniami, poważnymi zakażeniami, słabym wzrostem i/lub niską jakością życia, można zaproponować przeszczep od dawcy zmarłego (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

Komentarz:

Nie należy opóźniać przeszczepów u chorych z SRNS, ponieważ nie zmniejsza to ryzyka nawrotu choroby [200-204]. Nawrót choroby w pierwszym przeszczepie wskazuje na 60-80% ryzyko nawrotu w kolejnych allograftach [204 203 199]. Strategie stosowane w leczeniu nawrotów choroby (duża dawka CNI, dożylny MPDN, rytuksymab i terapie pozaustrojowe) w około 60% przypadków indukowały remisję [200 205 206]. Podczas gdy kilka doniesień sugeruje, że wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie nawrotu choroby może prowadzić do wyników porównywalnych z tymi, które występują w allograftach bez nawrotu choroby [207 208], wyniki po nawrocie są zwykle słabe u chorych, którzy nie reagują na interwencje [209-214]. W związku z tym ponowne przeszczepy od żywych dawców nie są zalecane w przypadku wcześniejszego nawrotu SRNS, a przeszczepienie od zmarłego dawcy, bardziej niż dializa, jest uznawane za etycznie właściwe.

8.6 Zapobieganie nawrotowi choroby po przeszczepie nerki

- Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać strategie interwencyjne, mające na celu zapobieganie nawrotom zespołu nerczycowego u dzieci po pierwszym przeszczepie nerki (*nieocenione*)

- Proponujemy profilaktyczną plazmaferezę lub immunoadsorpcję albo aferezę lipidową i rytuksymab w okresie okołoperacyjnym do stosowania u dzieci z utratą przeszczepu w wyniku nawrotu NS w poprzednim przeszczepie (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

Komentarz:

Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność stosowania strategii prewencyjnych, mających na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotów u pacjentów z SRNS po pierwszym przeszczepie nerki. W pojedynczych przypadkach (opisy przypadków) i w opisach klinicznych obejmujących małą grupę (8 pacjentów) wykazano skuteczność strategii profilaktycznych dotyczących nawrotu SRNS w pierwotnym, niegenetycznym SRNS, u

chorych u których w wywiadzie stwierdzono nawrót SRNS w ciągu 1 roku od przeszczepienia. Obejmują one profilaktyczną plazmaferezę trzy razy w tygodniu przez 2 tygodnie, począwszy od 1 tygodnia przed przeszczepieniem od żywego dawcy lub w ciągu 1 doby po przeszczepieniu od zmarłego dawcy z wymianą 1.5 objętości osocza i rytuksymabem w okresie okołoperacyjnym lub bezpośrednio po przeszczepieniu z/bądź bez drugiej dawki po przeszczepieniu w 7 dobie [215-217,93].

8.7 Nawrót po przeszczepie (jak określono w tabeli 1)

- Zalecamy monitorowanie pacjenta pod kątem nawrotu rozpoczynając od dnia przeszczepu nerki poprzez kontrolę UPCR, wykonywaną codziennie przez cały okres wstępnej hospitalizacji po przeszczepie, a następnie kontynuowaną okresowo (np. co tydzień przez 4 tygodnie, co miesiąc przez 1 rok, a następnie co kwartał) (*wiarygodność danych C, siła zaleceń umiarkowana*).

- Sugerujemy, aby u pacjenta, u którego wcześniej występowała anuria, a po przeszczepieniu UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) brać pod uwagę możliwość wczesnego nawrotu, zakażenia lub inne rozpoznania wymagające oceny (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

- Sugerujemy, aby w przypadku pacjenta z białkomoczem występującym w czasie przeszczepu, wzrost UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) traktować jako możliwy wczesny nawrót, zakażenie lub inne rozpoznanie i przeprowadzić diagnostykę (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

- Sugerujemy, aby wczesny początek ostrej martwicy cewek (ATN) lub brak funkcji/dysfunkcję przeszczepu uznać za pierwsze oznaki nawrotu (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

- Sugerujemy, że biopsja allograftu nie jest wymagana do rozpoznania szybkiego nawrotu NS, jak określono w tabeli 1, ale biopsja allograftu jest zalecana w celu wykluczenia innych przyczyn w przypadku białkomoczu subnerczykowego, nawrotu po 48 godzinach lub w rozpoznaniu opóźnionej funkcji przeszczepu (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

- Sugerujemy, aby w przypadku późnego nawrotu NS (>3 miesiące po przeszczepie) modyfikacja terapii immunosupresyjnej była poprzedzona właściwą diagnostyką obejmującą ocenę zakażenia, obecność swoistych przeciwciał przeciwko antygenom dawcy oraz histopatologię, w tym mikroskopię elektronową (*wiarygodność danych B, siła zaleceń umiarkowana*).

Komentarz:

Zespół nerczycowy może pojawić się ponownie już w ciągu 24 godzin po przeszczepieniu i na jego nawrót może wskazywać wskaźnik UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) u pacjenta, u którego wcześniej występowała anuria (tabela 1). Za pierwszą oznakę nawrotu przeszczepu należy też uznać wczesny początek ostrej martwicy cewek (ATN) lub brak funkcji/dysfunkcję

przeszczepu [218,219]. Rozpoznanie nawrotu FSGS można postawić na podstawie biopsji nerki z rozlanym stopieniem wypustek stopowatych podocytów przy braku innych zmian histopatologicznych, nawet jeśli nie stwierdza się stwardnienia kłębuszków definiujących FSGS. Białkomocz pojawiający się w bardziej odległym od przeszczepienia okresie wymaga wykonania biopsji nerki w celu wykluczenia innych przyczyn, w tym de-novo TMA i odrzucania związanego z przeciwciałami z glomerulopatią przeszczepu, ponieważ w obu przypadkach może wystąpić wtórny FSGS [191,220-222].

8.8 Leczenie nawrotów

- Zalecamy wdrożenie terapii specyficznej dla leczenia nawrotów NS jak najszybciej po ustaleniu diagnozy (*wiarygodność danych X, siła zaleceń wysoka*).
- Zalecamy stosowanie zwiększonych dawek CNI, dożylnych pulsów MPDN i/lub plazmaferezy (lub immunoadsorpcji) z rytuksymabem lub bez (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).
- Sugerujemy dołączenie RAASi w przypadku nie osiągnięcia całkowitej remisji po terapii celowanej (*wiarygodność danych C, siła zaleceń niska*).

Komentarz:

Strategie stosowane w leczeniu nawrotów choroby, w tym duża dawka CNI, dożylny puls MPDN, rytuksymab i pozaustrojowe oczyszczanie krwi, indukowały remisję w ~60% przypadków nawrotów po przeszczepie [198,223]. U chorych leczonych rytuksymabem sugerujemy podanie drugiej dawki rytuksymabu (375 mg/m²) w przypadkach niepełnej deplecji komórek B i/lub nawrotu białkomoczu.

RYSUNKI

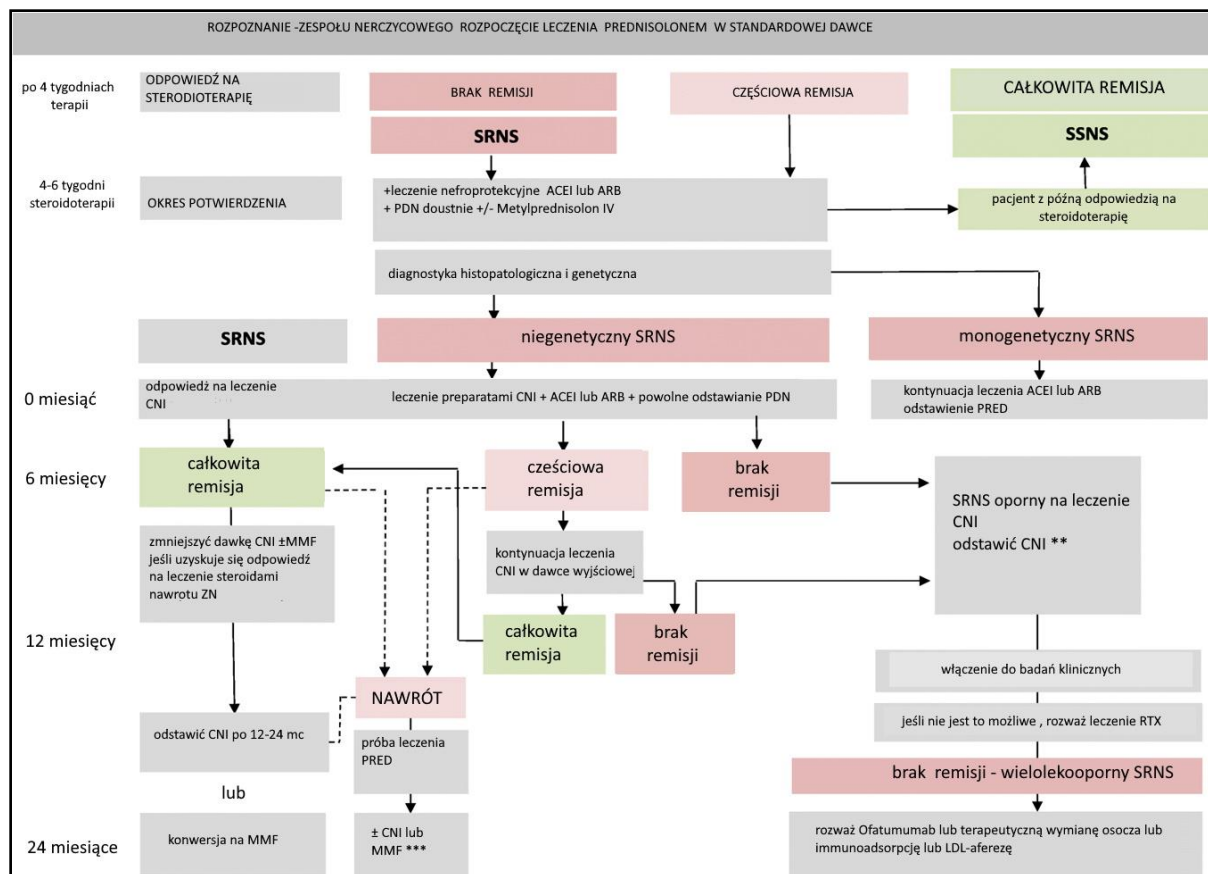
Rys. 1:

SIŁA ZALECEŃ	przewaga zysku lub szkody	Szkoda i zysk równoważą się
KATEGORIA A # BADANIA INTERWENCYJNE - dobrze zaplanowane i przeprowadzone badania, metaanalizy obejmujące odpowiednie /właściwe populacje # PRACE DIAGNOSTYCZNE - niezależne badania z zastosowaniem metod "złotego standardu" obejmujące odpowiednie/właściwe populacje	ZALECENIE BARDZO SILNE	ZALECENIE SŁABE (oparte na porównaniu korzyści i strat)
KATEGORIA B Prace i badania diagnostyczne zawierające nieznaczne ograniczenia Zgodne wyniki wielu licznych badań	ZALECENIE UMIARKOWANE	
KATEGORIA C Pojedyncze doniesienia lub nieliczne badania obserwacyjne Wyniki licznych prac ,które nie są zgodne lub zawierają znaczne ograniczenia		
KATEGORIA D Opinię ekspertów, opisy przypadków klinicznych , Wynioski wyciągnięte z innych / nadrzędnych danych	ZALECENIE SŁABE (oparte o dowody niskiej jakości)	NIE MOŻNA STWORZYĆ JEDNOZNACZNYCH ZALECEŃ
KATEGORIA X Sytuacje wyjątkowe , kiedy ocena wiarygodności danych nie może być przeprowadzona a przeważająca korzyść lub szkoda jest ewidentna	ZALECENIE UMIARKOWANE	ZALECENIE SILNE

Klasyfikacja dowodów i przypisywania siły zaleceń stosowana obecnie przez Amerykańską Akademię Pediatrii. Odtworzona za zgodą [15].

Rys. 2

Z: [IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome](#)



Algorytm postępowania w przypadku dzieci z zespołem nerczycowym.

Pacjentów różnicuje odpowiedź na 4-tygodniowe leczenie doustne prednizolonem (ang. oral prednisolone - PDN). Chorzy nie wykazujący całkowitej remisji wchodzą w „okres potwierdzenia”, w którym następuje odpowiedź na dalsze leczenie doustnym prednizolonem (ang. PDN) z lub bez pulsów metyloprednizolonu (ang. MPDN) w połączeniu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ang. ACEi) lub blokerami receptora angiotensyny (ang. ARBs) oraz wykonuje się badania genetyczne i biopsje nerki. Pacjenci z niegenetycznym SRNS powinni być kandydatami do dalszej immunosupresji, natomiast ci z postaciami monogenowymi nie są (dalsze szczegóły podano w tekście). W przypadku krajów nisko rozwiniętych, w których ocena genetyczna i/lub histopatologiczna nie jest dostępna, można rozpocząć natychmiastowe leczenie immunosupresyjne za pomocą CNI. Jeśli CNI nie jest dostępne, można rozpocząć dożylnie lub doustne podawanie cyklofosfamidu. * Sugerujemy zmniejszanie PDN po rozpoczęciu CNI w następujący sposób: 40 mg/m² co drugi dzień przez 4 tygodnie, 30 mg/m² co drugi dzień przez 4 tygodnie, 20 mg/m² co drugi dzień przez 4 tygodnie, 10 mg/m² co drugi dzień przez 8 tygodni, a następnie odstawienie; ** CNI może być kontynuowane w przypadku częściowej remisji; *** w przypadku braku całkowitej odpowiedzi w ciągu 4 tygodni, częstych nawrotów lub działań niepożądanych leków, zalecamy stosowanie protokołu dla opornego na leczenie SRNS;

SRNS, steroidooporny zespół nerczycowy; ACEi, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, bloker receptora angiotensyny; PDN, prednizolon; IV, dożylnie; CNI, inhibitor kalcyneuryny;

MMF, mykofenolan mofetylu.

TABELE

Table 1: Definicje odnoszące się do zespołu nerczycowego u dzieci.

Pojęcie	Definicja
Białkomocz nerczycowy	UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) w pierwszej porannej porcji moczu lub ≥ 1000 mg/m ² /dobę w 24 godzinnej zbiórce moczu co odpowiada wynikowi 3+ lub 4+ w teście paskowym
Zespół nerczycowy	Białkomocz nerczycowy oraz hipoalbuminemia (poziom albumin w surowicy < 30 g/l) lub obrzęki jeśli poziom albumin w surowicy nie jest znany
SSNS	Całkowita remisja w ciągu 4 tygodni leczenia prednizonem lub prednizolonem (PDN) w standardowej dawce (60 mg/m ² /dobę lub 2 mg/kg/dobę, maksymalnie 60 mg/dobę).
SRNS	Brak całkowitej remisji w ciągu 4 tygodni leczenia PDN w dawce standardowej
Okres potwierdzający	Okres pomiędzy 4 a 6 tygodniem od rozpoczęcia steroidoterapii podczas którego oceniana jest odpowiedź na dalsze stosowanie PDN doustnie i/lub dożylnych pulsów MPDN i RAASi u pacjentów, którzy nie uzyskali remisji lub uzyskali tylko częściową remisję po 4 tygodniach leczenia. Uzyskanie pełnej remisji w ciągu 6 tygodni jest określane jako późna odpowiedź. Pacjent, który uzyskał częściową remisję po 4 tygodniach leczenia ale nie uzyskał pełnej remisji w ciągu 6 tygodni jest określany jako SRNS.
Całkowita remisja	UPCR (w oparciu o pierwszą poranną porcję moczu lub próbkę z 24 godzinnej zbiórki moczu) ≤ 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) lub negatywny lub śladowy białkomocz w teście paskowym w co najmniej trzech kolejnych badaniach
Częściowa remisja	UPCR (w oparciu o pierwszą poranną porcję moczu lub próbkę z 24 godzinnej zbiórki moczu) >20 ale <200 mg/mmol i, jeśli oznaczony, poziom albuminy w surowicy ≥ 30 g/l.
Nawrót	Nawrót białkomoczu nerczycowego. U dzieci nawrót jest zwykle stwierdzany testem paskowym i definiowany jako wynik $\geq 3+$ w ciągu 3 kolejnych dni lub UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) w pierwszej porannej próbce moczu, z lub bez ponownego pojawienia się obrzęków u dziecka, które wcześniej uzyskało częściową lub całkowitą remisję.
SRNS oporny na CNI	Brak co najmniej częściowej remisji po 6 miesiącach leczenia CNI w odpowiednich dawkach i/lub stężeniach.
Wielolekooporny SRNS	Brak całkowitej remisji po 12 miesiącach leczenia dwoma alternatywnymi w stosunku do steroidów lekami o różnych mechanizmach działania w zalecanych dawkach (zob. tekst).
Wtórna steroidooporność	Dzieci z początkową steroidowrażliwością, które w kolejnych nawrotach rozwijają SRNS
Nawracający po przeszczepie nerki zespół nerczycowy	Nawrót białkomoczu nerczycowego po przeszczepie nerki u dziecka ze SRNS przy braku innych widocznych przyczyn i/lub stwierdzenie stopienia wyrostków stopowatych podocytów w biopsji nerki. Rozpoznanie to należy rozważyć również w przypadku utrzymującego się białkomoczu (UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) u pacjenta będącego

	upřednio w anuri lub wzrostu UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) u pacjenta z białkomoczem w momencie przeszczepu przy braku innych widocznych przyczyn.
--	--

UPCR, stosunek białko/kreatynina w moczu ; SSNS, steroidowrażliwy zespół nerczycowy; SRNS, steroidooporny zespół nerczycowy; PDN, prednizolon lub prednizon; MPDN, metyloprednizolon; RAA, układ renina-angiotensyna-aldosteron; CNI, inhibitor kalcyneuryny

Tabela 2: Badanie wstępne i dalsze monitorowanie dziecka ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

BADANIA	Badania wstępne	Monitorowanie
OCENA KLINICZNA		
Wywiad		
- Obejmujący wyniki testów paskowych wykonywanych w domu, aktywność fizyczną, epizody gorączki, ból, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, obrzęki, uczucie zmęczenia, uczęszczanie do szkoły, przyjmowanie leków, cykl menstruacyjny u dziewcząt	✓	Co 3 miesiące
- Poszukiwanie czynników ryzyka wtórnych przyczyn (sierpowatość krwinek czerwonych, HIV, SLE, WZWB, malaria, parwowirus B19)	✓	W przypadku wskazań
- Wykluczenie gruźlicy w obszarach endemicznych przed włączeniem leków immunosupresyjnych	✓	W przypadku wskazań
Badanie fizykalne		
- Ocena stanu nawodnienia, z uwzględnieniem obrzęków (obrzęki tkanki podskórnej, wodobrzusze, przesięki w osierdziu i opłucnej), objawów tężyczki, limfadenopatii	✓	Co 3 miesiące
- Toksyczność leków (narząd wzroku, skóra)	✓	Co 3 miesiące
- Ocena układu kostnego	✓	W przypadku wskazań
- Objawy pozanerkowe np. cechy dysmorfii, obojnacze narządy płciowe	✓	
Pełne badanie neurologiczne i standaryzowana ocena rozwoju	✓	Co 12 miesięcy lub w przypadku wskazań
Dojrzałość płciowa: stadium w/g skali Tannera, objętość jader (u chłopców > 10 r.ż.)	✓	Co 12 miesięcy
Parametry życiowe: Ciśnienie tętnicze	✓	Co 3 miesiące; raz w roku 24 godzinne monitorowanie ciśnienia (ABPM) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jeśli możliwe
Antropometria ^a :	✓	Co 3 miesiące (co miesiąc u niemowląt)
- Ocena wzrastania (siatki centylowe): wzrost/długość ciała, waga		
- Obwód głowy < 2lat.		
- Wyliczenie BMI i rocznego przyrostu wysokości/długości ciała		
Szczepienia	✓	Co12 miesięcy lub w przypadku wskazań
- Sprawdzenie i uzupełnienie szczepień, w szczególności przeciwko bakteriom wytwarzającym otoczki – pneumokokom, meningokokom, haemophilus influenzae, a także ospie wietrznej, jeśli możliwe		
Wywiad rodzinny	✓	Co12 miesięcy lub w przypadku wskazań
- Objawy nerkowe i pozanerkowe		

- Pokrewieństwo		
BIOCHEMIA		
MOCZ	✓	
Porcja (pierwsza po nocy) lub 24godzinna zbiórka moczu: białko/kreatynina	wymagane	Co 3 miesiące (częściej do uzyskania remisji))
Badanie moczu z oceną erytrocyturii	✓	Co 6-12 miesięcy
Porcja: współczynnik wapń/kreatynina, białkomocz niskocząsteczkowy (np. współczynnik α_1 -mikroglobulina/kreatynina	wskazane	
KREW	✓	Co 3 miesiące (częściej w okresie do uzyskania remisji i w 4-5 stadium CKD)
Morfologia	wymagane	
Kreatynina, BUN lub mocznik		
Elektrolity (w tym wapń zjonizowany, potas* i wapń skorygowany jeśli znany poziom albuminy)		*Codziennie lub co drugi dzień jeśli stosowane są wysokie dawki diuretyków
Stężenie białka całkowitego i albuminy		
Gazometria (HCO_3),		
Białko C reaktywne	✓	Jeśli wymagane (decyzja kliniczna)
Szacowany GFR ^b	✓	Co 3 miesiące (częściej w 4 stadium CKD)
ALP, PTH, 25(OH) Witamina D	✓	Co 12 miesięcy (częściej w 3-5 stadium CKD)
Profil lipidowy (LDL- i HDL-cholesterol, trójglicerydy)	✓	Co 12 miesięcy lub w przypadku wskazań
Podstawowe testy krzepnięcia (czas protrombinowy (INR), APTT, fibrynogen, ATIII), szczegółowe badania przesiewowe w kierunku zakrzepicy u pacjentów ze zgłoszonymi wcześniej zdarzeniami zakrzepowymi, centralnymi liniami żylnymi, utrzymującym się białkomoczem nerczycowym i/lub obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku zdarzeń zakrzepowych.	✓	W momencie rozpoznania a następnie w przypadku wskazań, np. w przypadku nawrotu
Ocena funkcji tarczycy (T3, FT4, TSH)	✓	Co 12 miesięcy lub w przypadku wskazań, szczególnie u pacjentów z długotrwałym białkomoczem
Immunoglobulina G	✓	W przypadku nawracających infekcji
Glukoza/ glukoza na czczo	✓	Co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań
HbA1c	✓	Co 12 miesięcy lub w przypadku wskazań
C3, przeciwciała przeciwjądrowe	✓	W przypadku wskazań
ds-DNA, ENA, ANCA	wskazane	W przypadku wskazań
HBs-Ag, anty-HCV-IgG, kiła i HIV	✓	Przed włączeniem prednizolonu i w przypadku wskazań
Stan szczepień włączając ocenę poziomu przeciwciał	✓	Co roku lub w przypadku wskazań
GENETYKA		
Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)/ Sekwencjonowanie całego eksomu (WES)	✓	Rozszerzone genetyczne badania przesiewowe dla pacjentów z SRNS w zależności od nowych wyników (tabela 3); sekwencjonowanie całego eksomu, jeśli jest wskazane.

		Przed przeszczepem, jeśli nie były one wcześniej wykonywane .
MONITOROWANIE TERAPII		
CsA i Takrolimus: Poziom leku we krwi	-	Co tydzień w okresie zwiększania dawki (przez 4 tygodnie), następnie co 3 miesiące lub w przypadku wskazań
MMF: kinetyka kwasu mykofenolowego (2h) ^c	-	AUC po 4 tygodniach leczenia, następnie co 6-12 miesięcy lub w przypadku wskazań
Rytuxymab	-	Liczba komórek B CD19: Wyjściowo, miesiąc po pierwszej dawce (nadir), co 1-3 miesiące do ustąpienia deplecji.
Statyny: Kinaza kreatyninowa (CK)	-	W przypadku leczenia statynami, co 6 miesięcy
Przewlekłe leczenie glukokortykoidami	- wskazane	Badanie okulistyczne w kierunku zaćmy i oceny ciśnienia śródgałkowego Densytometria (łędźwiowa) DEXA
BADANIA OBRAZOWE		
Badanie ultrasonograficzne: ocena wielkości i echogeniczności nerek	✓	Na początku (obowiązkowo przed biopsją nerki)
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i opłucnych (wodobrzusze, przesieki, zakrzepica)	✓	W przypadku wskazań
Echokardiografia (masa lewej komory, przesiek)	✓	Co 12 miesięcy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub w przypadku nasilonych obrzęków
Rentgen klatki piersiowej	✓ opcjonalnie,	jeśli wskazane
Rentgen lewego nadgarstka (ocena wieku kostnego u dzieci >5 lat., mineralizacja)	✓	Co 12 miesięcy lub w przypadku wskazań
HISTOPATOLOGIA		
Biopsja nerki	✓	Patrz tekst: przy rozpoznaniu a następnie jeśli są wskazania: w przypadku niewyjaśnionego obniżenia eGFR, niewyjaśnionego wzrostu białkomoczu, podejmowaniu decyzji o odstawieniu i/lub w celu monitorowania nefrotoksyczności CNI w przypadku przedłużonego (>2 lat) leczenia
OCENA DIETY		
Analiza diety i konsultacja dietetyka z uwzględnieniem podaży soli, potasu, kalorii i białka	✓	Co 3 miesiące (częściej u niemowląt, pacjentów niedożywionych i pacjentów w 4-5 stadium CKD)
OCENA MANIFESTACJI POZANERKOWEJ		
W zależności od choroby podstawowej i widocznych klinicznie cech pozanerkowych :	✓ jeśli wskazane	jeśli wskazane

- MRI mózgu (np. małopłowie, opóźnienie psychoruchowe , opóźnienie umysłowe, padaczka miokloniczna, drżenia, ataksja, hipotonia...)
- Wielospecjalistyczna ocena :
 - Okulistyczna (np. mikrokororia, zaćma, jaskra, zanik nerwu wzrokowego, stożek rogówki, zmiany zwyrodnieniowe plamki, stożek soczewki, oczopląs),
 - Kardiologiczna (np. wrodzone wady serca),
 - Endokrynologiczna (obojnaczy narządy płciowe, opóźnione dojrzewanie płciowe, pierwotny brak miesiączki, pseudohermafrodytyzm, cukrzyca),
 - Dermatologiczna (np. pęcherzowe oddzielanie się naskórka),
 - Ortopedyczna (brak lub hipoplazja rzepek, dysplazja kręgosłupowo-nasadowa),
 - Immunologiczna (niedobór odporności T- komórkowy),
 - Hematologiczna (trombocytopenia z obecnością dużych płytek, ciała Döhle'a),
 - Audiologiczna (niedosłuch czuciowy)

^a, dane antropometryczne powinny być porównane z aktualnymi normami krajowymi lub międzynarodowymi (siatki centylowe WHO [20]).

^b, $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = k \text{ wysokość (cm)}/\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}$; gdzie k jest stałą = 0.413. U chorych niedożywionych lub otyłych, należy posługiwać się wzorem opartym na cystatinie C [21]

^c, według Gellermana i innych [22]

ALP, fosfataza alkaliczna; PTH, parathormon; CNI, inhibitor kalcyneuryny; CsA, cyklosporyna A; BP; ciśnienie tętnicze; MMF, Mykofenolan mofetylu

UPCR, stosunek białko/kreatynina w moczu ; SSNS, steroidowrażliwy zespół nerczycowy; SRNS, steroidooporny zespół nerczycowy; PDN, prednizon lub prednizon; MPDN, metyloprednizon; RAA, układ renina-angiotensyna-aldosteron; CNI, inhibitor kalcyneuryny

Tabela 3: Geny do uwzględnienia w sekwencjonowaniu następnej generacji (NGS) u dziecka z SRNS [8].

Gen	Sposób dziedziczenia	Accession #	Choroba
ACTN4*	AD	NM_004924	Rodzinny i sporadyczny SRNS (głównie dorośli)
ADCK4*	AR	NM_024876	SRNS
ALG1	AR	NM_019109	Wrodzone zaburzenie glikozylacji
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Dziecięcy SRNS
ANLN	AD	NM_018685	FSGS (głównie dorośli)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	FSGS
ARHGDI	AR	NM_001185078	CNS
AVIL	AR	NM_006576.3	SRNS
CD151	AR	NM_004357	NS, pęcherzowe zmiany skórne na podudziach, głuchota nerwowo-czuciowa, obustronne zwężenie przewodów łzowych, dystroficzne paznokcie, i talasemia <i>minor</i>
CD2AP	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
CFH	AR	NM_000186	MPGN typ II + NS
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Choroba Denta +/- FSGS +/- hiperkciuria i wapnica nerek
COL4A3*	AR	NM_000091	Zespół Alporta/FSGS
COL4A4	AR	NM_000092	Zespół Alporta /FSGS
COL4A5*	XR	NM_000495	Zespół Alporta /FSGS
COQ2	AR	NM_015697	Choroba mitochondrialna/izolowana nefropatia
COQ6	AR	NM_182476	NS ± głuchota nerwowo-czuciowa; DMS
CRB2*	AR	NM_173689	SRNS
CUBN	AR	NM_001081	Przemijający białkomocz o nasileniu nerczycowego ± z padaczką
DGKE*	AR	NM_003647	Zespół hemolityczno-mocznicy, SRNS
DLC1	AR	NM_182643.3	Dziecięcy i dorosły SSNS and SRNS
E2F3	AD	NM_001949	FSGS + opóźnienie umysłowe (delecja całego genu)
EMP2	AR	NM_001424	Dziecięcy SRNS and SSNS
FAT1	AR	NM_005245.4	Kombinacja SRNS, poszerzenia kanalików, krwinkomoczu
FN1	AD?	NM_212482.3	Glomerulopatia fibronektynowa
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Wczesnodziecięcy zespół nerczycowy
INF2	AD	NM_022489	Rodzinny i sporadyczny SRNS, związana z FSGS-neuropatia Charcot-Marie-Tooth
ITGA3	AR	NM_002204	Wrodzona choroba śródmiąższowa płuc, zespół nerczycowy i pęcherzowe złuszczenie naskórka o łagodnym przebiegu
ITGB4	AR	NM_000213	Pęcherzowe złuszczenie naskórka i atrezja odźwiernika + FSGS
ITSN1	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (z MCD/FSGS w biopsji)
ITSN2	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (z MCD/MPGN w biopsji)
KANK1	AR	NM_015158	SSNS
KANK2	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± krwinkomocz
KANK4	AR	NM_181712	SRNS + krwinkomocz
KIRREL1	AR	NM_018240.7	SRNS
LAGE3	AR	NM_006014.4	NS z pierwotną mikrocefalią
LAMA5	AR	NM_005560.6	Dziecięcy NS
LAMB2*	AR	NM_002292	Zespół Piersona

LCAT	AR	NM_000229.2	Choroba Norum
LMNA	AD	NM_170707	Rodzinna częściowa lipodystrofia + FSGS
LMX1B*	AD	NM_002316	Zespół paznokciowo-rzepkowy; także FSGS bez manifestacji pozanerkowej
MAFB	AD	NM_005461.5	FSGS z zespołem retrakcyjnym Duane'a
MAGI2	AR	NM_012301.4	NS +/- zaburzenia neurologiczne
MMACHC	AR	NM_015506.3	Niedobór kobalaminyC, TMA i zespół nerczycowy
MYO1E*	AR	NM_004998	Rodzinny SRNS
NEU1	AR	NM_000434.4	Nefrosialidoza (Sialidoza Typu II+ dziecięcy NS)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Nefronofyza z FSGS I białkomoczem nerczycowym
NPHS1*	AR	NM_004646	CNS/SRNS
NPHS2*	AR	NM_014625	CNS, SRNS
NUP85	AR	NM_024844.5	SRNS
NUP93*	AR	NM_014669	Dziecięcy SRNS
NUP107*	AR	NM_020401	Dziecięcy SRNS
NUP160	AR	NM_015231.2	SRNS
NUP205	AR	NM_015135	Dziecięcy SRNS
NXF5	XR	NM_032946	FSGS ze współistniejącym blokiem serca
OCRL*	XR	NM_000276	Choroba Denta -2, Zespół Lowe'a, ± FSGS, ± białkomocz nerczycowy
OSGEP	AR	NM_017807.4	NS z pierwotną mikrocefalią
PAX2	AD	NM_003987	FSGS o późnym początku (w wieku dorosłym) bez pozanerkowej manifestacji
PDSS2	AR	NM_020381	Zespół Leigh'a
PLCe1	AR	NM_016341	CNS/SRNS
PMM2	AR	NM_000303	Wrodzone zaburzenie glikozylacji
PODXL*	AD	NM_005397	FSGS
PTPRO	AR	NM_030667	NS
SCARB2	AR	NM_005506	Zespół mioklonii prowokowanych ruchem i niewydolności nerek ± utrata słuchu
SGPL1	AR	NM_003901.4	Pierwotna niedoczynność nadnerczy i SRNS
SMARCAL1	AR	NM_014140	Dysplazja immunologiczno-kostna Schimke
SYNPO	AD	NM_007286	Sporadyczny FSGS (mutacje promotora)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	SRNS z FSGS o wczesnym początku
TNS2	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (z MCD/FSGS/DMS w biopsji)
TP53RK	AR	NM_033550.4	NS z pierwotną mikrocefalią
TPRKB	AR	NM_001330389.1	NS z pierwotną mikrocefalią
TRPC6*	AD	NM_004621	Rodzinny i sporadyczny SRNS (głównie u dorosłych)
TTC21B	AR	NM_024753	FSGS ze zmianami w śródmiąszku i kanalikach
WDR73	AR	NM_032856	Zespół Galloway-Mowat (mikrocefalia i SRNS)
WT1*	AD	NM_024426	Sporadyczny SRNS (dzieci: może być związany z nieprawidłowymi narządami płciowymi); Zespół Denys-Drash i Frasiera
XPO5	AR	NM_020750	Dziecięcy SRNS
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Dysplazja żuchwowo-obojęczykowa z FSGS
MYH9	AD/związ.	NM_002473	Choroba związana z MYH9; Zespoły Epstein'a i Fechtnera
APOL1*	G1, G2 allele ryzyka	NM_003661	Zwiększona skłonność do FSGS i ESRD u Afroamerykanów, Latynosów i osób pochodzenia afrykańskiego

Tabela 4: Powikłania i działania niepożądane związane ze stosowaniem leków, które należy ocenić w ramach monitorowania pacjentów.

Rodzaj leku	Powikłania i działania niepożądane leku, które należy ocenić w ramach monitorowania pacjentów	Zapobieganie
ALL	Nawracające infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)	Odpowiednia ale minimalna dawka leków immunosupresyjnych Szczepienia (jeśli możliwe)
Glikokortykoidy	Zespół Cushinga Nadciśnienie tętnicze Nietolerancja glukozy Opóźnienie wzrostania zmniejszona gęstość mineralna kości Zaćma, jaskra Problemy behawioralne	Ostrożne stosowanie glikokortykoidów Unikanie długotrwałego stosowania Stosowanie leków alternatywnych
CNI Specyficzne dla Tacrolimusa Specyficzne dla Cyklosporyny A	Nadciśnienie tętnicze Nefrotoksyczność Neurotoksyczność (drżenia) Skurcze mięśniowe kończyn dolnych Hipomagnezemia Interakcje z innymi lekami Nietolerancja glukozy i cukrzyca Nadmierne owłosienie Przerost dziąseł	Odpowiednia, ale minimalna dawka leków immunosupresyjnych, w oparciu o monitorowanie poziomu leku we krwi. Zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych.
MMF	Hematologiczne: - Leukopenia/ neutropenia - Pancytopenia Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego(nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka) Utrata masy ciała Problemy dermatologiczne: - brodawki - nowotwór skóry Neurologiczne: - bóle głowy - parestezje - skurcze mięśniowe nóg	Odpowiednia, ale minimalna dawka leków immunosupresyjnych, w oparciu o monitorowanie poziomu leku we krwi. Dodatkowa ochrona przed słońcem/UV
RYTUKSYMAB	Specyficzne infekcje - zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii - Zapalenie wątroby typu B i piorunujące zapalenie wątroby	Profilaktyka przy użyciu cotrimoksazolu Szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

	Hipogammaglobulinemia Leukopenia/neutropenia, Pancytopenia Ostre reakcje w czasie infuzji - obrzęk naczynioruchowy - skurcz oskrzeli, - pokrzywka Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), wywołana przez wirusa JC	Premedykacja
--	--	--------------

Podziękowania:

Autorzy wyrażają podziękowania dla panelu oceniającego, reprezentującego regionalne stowarzyszenia IPNA, tj: Elena Levchenko (Oddział Pediatrii, Uniwersytet w Leuven, Belgia), Jun Oh (Oddział Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Hamburg, Niemcy), Rezan Topaloglu (Oddział Nefrologii Pediatricznej, Oddział Pediatrii, Szkoła Medyczna, Uniwersytet Hacettepe, Ankara, Turcja), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paryż, Francja), Pierre Cochat (Lyon, Francja); ANZPNA: Siah Kim (Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia), Anna Francis (Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australia), Nick Larkins (Perth Children's Hospital, Perth, Australia); JSPN: Yutaka Harita (Wydział Pediatrii, Uniwersytet Tokijski, Japonia), Riku Hamada (Tokijskie Metropolitalne Centrum Medyczne dla Dzieci, Tokio, Japonia), Hiroshi Kaito (Hyogo Prefekturalny Szpital Dziecięcy Kobe, Kobe, Japonia); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, USA), Rasheed Gbadegehin (Duke University Medical, Durham, USA), Michelle Rheault (Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, USA); ALANEPE: Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brazylia), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Felix (University of Puerto Rico - Medical School, San Juan, Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (Uniwersytet w Nairobi, Nairobi, Kenia), Pepe Ekulu (Szpital Uniwersytecki w Kinszasie, Kinszasa, DR Kongo), Mignon McCulloch (Szpital Dziecięcy Czerwonego Krzyża, Kapsztad, Republika Południowej Afryki); AsPNA: Arvind Bagga (Oddział Nefrologii, Oddział Pediatrii, Instytut Nauk Medycznych w całych Indiach, New Delhi, Indie), Shen Qian (Szpital Dziecięcy Uniwersytetu Fudan, Szanghaj, Chiny), Khalid Alhasan (Uniwersytet Króla Sauda, Oddział Pediatrii, Riadh, Arabia Saudyjska).

Autorzy składają ponadto podziękowania przedstawicielom pacjentów działającym jako zewnętrzni eksperci:

Chandana Guha (asystent badawczy i partner pacjenta, Centrum Badań Nerki, The Children's Hospital at Westmead, Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Australia). Clemens Brauner (Patient Organization for Children with CKD in Lower Saxony, Hannover, Germany), Wendy Cook (Dyrektor i koordynator ds. pozyskiwania funduszy organizacji pacjentów 'Nephrotic syndrome Trust' (NeST), Wielka Brytania).

Autorzy pragną również podziękować Stefanie Steinmann (dietetyk, szpital dziecięcy, Hannover Medical School, Niemcy) za rolę zewnętrznego eksperta i omówienie tego manuskryptu w niemieckiej grupie roboczej "Żywnienie dzieci z chorobami nerek".

Finansowanie: Międzynarodowe Stowarzyszenie Nefrologii Dziecięcej uruchomiło, zorganizowało i sfinansowało tę inicjatywę, która obejmowała koszty podróży i zakwaterowania dla członków podstawowej grupy. Sponsor nie miał wpływu na treść wytycznych.

Konflikt interesów: D.H. otrzymał granty badawcze od Kyowa Kirin i Amgen, a także wynagrodzenie dla prelegentów i/lub konsultantów od Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon i Chiesi. O.B. otrzymał honorarium prelegenta i/lub konsultanta od Amgena, Chiesi, Novartis i Octapharmy. Wszystkie one nie były związane z tematem tych rekomendacji. Pozostali autorzy nie deklarują żadnego konfliktu interesów.

REFERENCJE

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400.

doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012

14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6

15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15* (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4

16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260

17. 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). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3

18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8

19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242

20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650

21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *34* (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y

22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200

23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci89626
10.1093/ndt/gfv355

24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014

26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200

27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811

28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347

29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N,

- Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6
30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276
32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028
33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.30
10.1053/j.ajkd.2019.01.033
36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6
37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
10.1038/nrneph.2012.286
38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
10.1681/asn.2018010036
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H

- (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
42. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *32 (2):321-330*. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.2018010036
10.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Archives of disease in childhood* 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *American journal of diseases of children (1960)* 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international* 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract)
. *Indian journal of nephrology* 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]
. *Pediatric Nephrology* 25 ((9)):1804
55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische

- Nephrologie. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
10.1016/j.kint.2017.01.019
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet* (London, England) 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian journal of nephrology* 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian pediatrics* 37 (2):141-148
67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diemedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209
69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-1853
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572
72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39.

doi:10.1016/j.humpath.2014.09.003

73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-7

74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092

75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. The New England journal of medicine 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706

76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x

77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410

78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1

79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4

80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. Indian pediatrics 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3

81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046

82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. World journal of pediatrics : WJP 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5

83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0

84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Pediatrics 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486

85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775

86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6

87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? Atherosclerosis Supplements. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.027

88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-y

89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. F1000Research 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.1

10.1007/s00467-017-3621-8

90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/000437338
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2019 doi:10.1155/2019/2197837
10.1007/s00467-019-04296-6
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maignel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn109290
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/1757940
10.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early

- Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatric neurology* 88:71-74. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *32 (8):1369-1375*. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology* 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561
109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6
110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8
111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international* 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x
112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (2):323-331
113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (9):1383-1402. doi:10.1007/s00467-015-3241-0
115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615
116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children (1960)* 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028
120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shsheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorthiazide

therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents* Vol. 2 (No. 3):29-31

121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012

122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818

123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Co-administration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x

124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0

125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004

126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146

127. Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09

128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36

129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutrition reviews* 54 (11 Pt 1):337-347. doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x

130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3

131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z

132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. doi:10.1111/apa.15035

133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017

134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z

135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246

136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices (bestpracticesbmjcom)* Mar 21, 2018

137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501

138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-

017-0356-x

139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18
140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.41289
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x
144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856
145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* (1960) 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricspdf Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62 (28):574-576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012
153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40
154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PLoS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749
155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165.

doi:10.1097/00006454-199712000-00012

156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222

157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s004670050764

158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5

159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459

160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253

161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *34 (2):261-267*. doi:10.1007/s00467-018-4072-6

162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155

163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews (12):Cd005425*. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2

164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633

165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y

166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-019-04301-y

167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065

168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0

169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x

170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x

171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106

172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x

173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhyay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancina G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancina G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal

- glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5
188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/petr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbadis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/petr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association* 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplantation proceedings* 21 (1 Pt 2):2117-

2118

203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniort J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC nephrology* 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clinical transplantation* 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva pediatrica* 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings* 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2 (12 Suppl):S258-263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaïss F, Stahl RA (2007) Immunoadsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant*

- international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clinical transplantation* 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney international* 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *33 (10):1773-1780*. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Journal of transplantation* 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213