

Slovenian 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

Electronic supplementary material: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1#Sec106>

Translated by: Mirjam Močnik

The date of translation: August 2020

Klinična priporočila Mednarodnega združenja za pediatrično nefrologijo IPNA za diagnosticiranje in obravnavo otrok s steroidno odpornim nefrotskim sindromom

Prevedla: Mirjam Močnik, dr. med.

Pregledala in uredila: izr. prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.

Prevod iz objave:

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.

Datum prevoda: 28. 7. 2020

Ključne besede: na steroide neodziven nefrotski sindrom, otroci, kronična ledvična bolezen, genetika, izid zdravljenja, pediatrija, imunosupresivno zdravljenje.

Število besed: 21 797

Avtor za dopisovanje:

Dieter Haffner, M. D., Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Paediatric Research Center, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany. Tel.: +49 511 532 3212; Fax: +49 511 532 3911; Email: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Povzetek

Idiopatski nefrotski sindrom na novo prizadene 1–3 na 100.000 otrok na leto. Remisija proteinurije po zdravljenju z glukokortikoidi nastopi pri približno 85 % bolnikov. Bolniki, ki v 4–6 tednih zdravljenja z glukokortikoidi ne dosežejo popolne remisije, imajo steroidno odporen nefrotski sindrom (SRNS, *angl.* steroid resistant nephrotic syndrome). Pri 10–30 % teh bolnikov lahko odkrijemo mutacije v genih, povezanih s podociti, pri preostalih pa predpostavljamo, da je vzrok v cirkulaciji prisoten neopredeljen dejavnik imunskega izvora. Diagnosticiranje in obravnava bolnikov s SRNS sta zaradi njegove heterogene etiologije, pogoste odsotnosti remisije ob nadaljnjem imunosupresivnem zdravljenju in hudih zapletov, vključno z razvojem končne ledvične bolezni in ponovitvijo bolezni po presaditvi ledvic, velik izziv. Skupina strokovnjakov, ki vključuje pediatrične nefrologe in genetike iz Mednarodnega združenja za otroško nefrologijo (IPNA, *angl.* International Pediatric Nephrology Association), patologa, usmerjenega v ledvično diagnostiko in nefrologa internista, je pripravila celovita klinična priporočila o diagnosticiranju in vodenju SRNS pri otrocih. Skupina je opravila sistematični pregled literature o 9 klinično pomembnih t. i. vprašanih PICO (pacient ali populacija, intervencija, primerjava, izid, *angl.* Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome), oblikovala priporočila in jih uradno razvrstila na sklepnem sestanku, pri čemer so kot zunanji svetovalci sodelovali predstavniki bolnikov in dietetiki ter volilni svet pediatričnih nefrologov. Podali so tudi raziskovalna priporočila.

Uvod

Idiopatski nefrotski sindrom (NS), za katerega so značilni huda proteinurija, hipoalbuminemija in/ali prisotnost edemov [1, 2], na novo prizadene približno 1–3 na 100.000 otrok, mlajših od 16 let [3–5]. V približno 85 % primerov pride do popolne remisije proteinurije po dnevnem oralnem zdravljenju s prednizolonom/prednizonom (PDN) v standardnih odmerkih [6]. Za tiste, ki po 4–6 tednih zdravljenja ne dosežejo remisije, se domneva, da imajo steroidno odporni NS (SRNS, *angl.* steroid-resistant nephrotic syndrome) [7]. Trajanje zdravljenja s PDN, ki je potrebno, da bolnika opredelimo kot steroidno odpornega, je še vedno predmet razprave. Poročali so o daljših obdobjih zdravljenja (6–8) tednov, pa tudi o dodatnem intravenskem zdravljenju s pulzi metilprednizolona (MPDN) [6].

Pri 10–30 % bolnikov z ne-družinskim SRNS lahko odkrijemo mutacije v genih, povezanih s podociti, v ostalih primerih pa je vzrok najverjetneje v cirkulaciji prisoten neopredeljeni imunološki dejavnik (ali več dejavnikov) [8–10]. Glavne histopatološke slike pri SRNS so žariščna in segmentna glomeruloskleroza (FSGS, *angl.* focal segmental glomerulosclerosis), bolezen z minimalnimi spremembami (MCD, *angl.* minimal change disease) in difuzna mezangijska skleroza (DMS). Pri bolnikih z negenetskimi oblikami SRNS zdravljenje običajno vključuje zaviralce sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAASi) in kalcinevrinske zaviralce (CNI). S tem pristopom je mogoče v 50–70 % primerov doseči popolno ali delno remisijo [6, 7]. Zdravljenje SRNS je velik izziv zaradi njegove heterogene etiologije, pogostega neuspeha v doseganju remisije navkljub imunosupresivnemu zdravljenju, ter zapletov, vključno s toksičnostjo zdravil, okužbami, trombozo, razvojem končne ledvične bolezni (ESKD, *angl.* end stage kidney disease) in s ponovitvijo po presaditvi ledvic [11]. Trenutno na dokazih temelječa in sistematična priporočila o diagnosticiranju in vodenju otrok s SRNS niso na voljo, z izjemo usmerjenega dokumenta organizacije KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) o priporočilih zdravljenja glomerulonefritisa [6]. To je bil razlog, da je Mednarodno združenje za otroško nefrologijo (IPNA, *angl.* International Pediatric Nephrology Association) decembra 2018 oblikovalo delovno skupino za pripravo kliničnih priporočil (CPR, *angl.* clinical practice recommendation) za diagnosticiranje in vodenje otrok s SRNS. Predstavili so tudi priporočila o

nadaljnjih raziskavah na področju ključnih ukrepov za čim boljši izhod zdravljenja bolnikov s SRNS.

Metode

Pregled projekta priprave smernic

Za pripravo praktičnih smernic smo upoštevali načelo RIGHT (*angl.* Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare) [12]. Sestavljene so bile tri skupine: osrednja vodilna skupina, zunanja strokovna skupina in volilni svet. Osrednja skupina je imela 18 članov IPNA, vključno s pediatričnimi nefrologi, genetikom za ledvične bolezni, epidemiologi, nefrologom internistom in patologom, usmerjenim v ledvično diagnostiko. Strokovno znanje in odgovornosti posameznih članov osnovne skupine so podani v dodatni Tabeli S1. V skupini zunanjih strokovnjakov so bili trije predstavniki bolnikov in en dietetik. Predstavniki bolnikov so razpravljali o rokopisu, ki so ga posredovali člani vodilne skupine v okviru lokalnih združenj staršev otrok s SRNS, nato pa so njihove predloge vključili v rokopis. V volilni svet je bilo vključenih 23 pediatričnih nefrologov, vključno s 3–5 predstavniki vsakega regionalnega združenja IPNA-e s strokovnim znanjem na področju obravnave SRNS pri otrocih. Člani volilnega sveta so bili zaproseni, naj z elektronskim vprašalnikom opredelijo raven strinjanja z dokumentom na 5-stopenjski lestvici (močno se ne strinjam, se ne strinjam, se niti strinjam niti ne strinjam, se strinjam, se močno strinjam) (metoda Delphi). Za teme, ki niso dosegle 70 % ravni soglasja, je osrednja skupina priporočila ponovno ocenila in spremenila, nato jih je volilni svet ponovno pregledal, dokler ni bila dosežena raven soglasja > 70 %.

Razvoj PICO vprašanj

Razvili smo PICO vprašanja (pacient ali populacija, intervencija, primerjave, izid, *angl.* **P**atient or **P**opulation covered, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcome), na naslednji način [13]: populacija: otroci (> 3 mesece in < 18 let) s SRNS; intervencija in primerjave: zdravljenje v primerjavi z obravnavo brez medikamentozne terapije, drugim zdravljenjem ali placebo; izidi: obravnavali smo priporočila za diagnozo, zdravljenje in spremljanje otrok s SRNS (vključno z učinkovitostjo indukcije remisije in stranskimi učinki zdravil).

Iskanje literature

V bazi podatkov PubMed smo poiskali raziskave, objavljene do 15. septembra 2019; vključili smo vse sistematične pregledne članke randomiziranih kontroliranih raziskav (RCT, *angl.* randomized controlled trials) o zdravljenju SRNS pri otrocih, RCT, prospektivne nenadzorovane raziskave, opazovalne raziskave in raziskave iz registrov o diagnostiki in zdravljenju otrok z SRNS, omejene na raziskave na ljudeh v angleškem jeziku. Kjer je bilo mogoče, so bile iz posodobljenega sistematičnega pregleda Cochrane v zvezi z intervencijami za otroški SRNS navedene metaanalize RCT, z uporabo razmerij tveganja [14]. Nadaljnje podrobnosti in povzetki publikacij, ki smo jih uporabili za klinična priporočila, so podani v dodatnem gradivu (dopolnilne tabele S2–S5).

Sistem za razvrščanje

Sledili smo sistemu razvrščanja Ameriške akademije za pediatrijo (Slika 1; [16]). Kakovost dokazov je bila ocenjena kot: visoka (A), zmerna (B), nizka (C), zelo nizka (D) ali ni uporabna (X). Slednja se nanaša na izjemne primere, ko validacijskih raziskav ni mogoče izvesti, ker očitno prevladujeta korist ali škoda. To črko smo uporabili za oceno kontraindikacij terapevtskih ukrepov in varnostnih parametrov. Moč priporočila je bila ocenjena kot močna, zmerna, šibka ali diskrecijska (kadar ni bilo možno podati nobenega priporočila).

Omejitve procesa priprave smernic

SRNS je redka bolezen. Posledično so bile velikosti in številke nekaterih RCT majhne in slabe metodološke kakovosti, zato je večina priporočil šibkih do zmernih. Zaradi omejenega proračuna te IPNA iniciative so bili predstavniki bolnikov in dietetiki vključeni le kot zunanji strokovnjaki.

Klinična priporočila

1.1 Definicije

- Priporočamo količinsko določitev proteinurije z razmerjem proteini/kreatinin (UPCR) bodisi v prvem jutranjem urinu bodisi v 24-urnem vzorcu urina vsaj enkrat, preden bolnika določimo kot SRNS in/ali začnemo z alternativnimi imunosupresivnim zdravljenjem. Predlagamo, da se ta izhodiščna vrednost uporabi za oceno kasnejšega odziva (ocena A, močno priporočilo).
- Za diagnosticiranje in vodenje SRNS predlagamo uporabo definicij iz Tabele 1 (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da se uporablja „potrditveno obdobje“, to je časovno obdobje med 4 in 6 tedni od začetka peroralnega zdravljenja s PDN v standardnih odmerkih za oceno odgovora na nadaljnje zdravljenje z glukokortikoidi in uvedbo RAASi (ocena C, šibko priporočilo). V tem času priporočamo tudi genetsko testiranje in/ali biopsijo ledvic (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo vpis histoloških, kliničnih in genetskih podatkov vseh bolnikov s SRNS v registre bolnikov in genetske baze podatkov, da bi izboljšali naše razumevanje bolezni in njenega zdravljenja (neocenjeno).

Dokazi in utemeljitev

Ocena proteinurije

Klasična opredelitev NS pri otrocih je proteinurija $> 40 \text{ mg/uro/m}^2$ ali $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ ali UPCR $\geq 200 \text{ mg/mmol}$ (2 mg/mg) ali 3+ na urinskem testnem lističu ter bodisi hipoalbuminemija ($< 30 \text{ g/l}$) bodisi prisotnost edemov [17]. Analiza merilnega urinskega testnega lističa je uporabna za presejalni pregled in spremljanje proteinurije v domačem okolju, terapijske odločitve pa bi morale temeljiti na vsaj eni natančni količinski oceni, tj. z UPCR v jutranjem vzorcu urina ali v 24-urnem urinu po ≥ 4 tednih zdravljenja s polnim odmerkom PDN. Za zmanjšanje vpliva ortostatske proteinurije je zaželen prvi vzorec jutranjega urina [18, 19]. Glede na linearno povezavo med UPCR v enkratnem vzorcu seča in količino beljakovin v 24-urnem vzorcu predlagamo določitev

UPCR. Če je meritev razmerja UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg), je potrebno zdravljenje za SRNS. Semikvantitativno določanje rezultatov merilnega testnega lističa je podano v Dodatni tabeli S6.

Opredelitev SRNS

Začetno zdravljenje otrok z idiopatskim NS običajno obsega peroralno zdravljenje s 60 mg PDN/m²/dan ali 2 mg/kg/dan (največ 60 mg/dan) 4–6 tednov, nato 40 mg/m² ali 1,5 mg/kg na odmerek vsak drug dan v nadaljnjih 4–6 tednih. Po začetnih 4 tednih peroralnega PDN v polnem odmerku lahko otrok doseže popolno remisijo (UPCR v urinu ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) ali negativen rezultat oziroma sled proteinov na merilnem testnem lističu ob treh ali več zaporednih meritvah), kar potrjuje SSNS. Če pri zdravljenju opazimo delno remisijo, sledi „obdobje potrditve“, glede na dejstvo, da majhen odstotek otrok lahko doseže popolno remisijo ob dodatnih dveh tednih zdravljenja. V tem času ugotovimo odziv na nadaljnji dnevni oralni odmerek PDN z ali brez treh pulzov MPDN (500 mg/m² ali 15 mg/kg) in RAASi (Slika 2). Če se popolna remisija doseže v šestih tednih, je otrok opredeljen kot SSNS s poznim odzivom in se obravnava kot SSNS. Če do 6 tednov remisije ni mogoče doseči, se potrdi diagnoza SRNS (Slika 2). Priporočamo, da se opravi biopsija ledvic in čim prej pridobijo rezultati genetskega testiranja (če je na voljo), najbolje v času 2 tednov potrditvenega obdobja. Če na koncu potrditvenega obdobja genetski rezultati niso na voljo, predlagamo začetek zdravljenja s CNI in ponovno preučitev zdravljenja po prejemu genetskih rezultatov. V državah s slabšimi viri, kjer ocena genetske in/ali histopatološke bolezni ni na voljo, se lahko začne takojšnje imunosupresivno zdravljenje s CNI. Če CNI ni na voljo, se lahko vpelje ciklofosamid (CPH) intravensko ali peroralno. Podrobnosti o dokazih in utemeljitve teh definicij so podane v dodatnem gradivu.

Opredelitev nefrotskega sindroma, odpornega na CNI

Med otroki, ki so opredeljeni kot SRNS brez genetskega vzroka, se bo pomemben delež različnem časovnem obdobju odzival na CNI v (od tednov do mesecev). Otroci z začetnim SRNS, ki so odzivni na CNI, bodisi ostanejo v stabilni remisiji brez ali z redkimi recidivi ali pa razvijejo

sekundarni SSNS. Odpornost na CNI je prisotna, če otrok po vsaj 6 mesecih zdravljenja s CNI v ustreznih odmerkih in ravni v krvi ne doseže vsaj delne remisije.

Opredelitev nefrotskega sindroma, odpornega na več zdravil

Otroci, odporni na CNI, se lahko zdravijo z drugimi ne-steroidnimi učinkovinami (glej »Razvoj PICO vprašanj«, 2.2, Sliko 2 in Dodatno tabelo S2). Bolniki s SRNS so opredeljeni kot "odporni na več zdravil", če po 12 mesecih zdravljenja z dvema ne-steroidnima učinkovinoma z različnim mehanizmom delovanja (vključujoč CNI), ki ju dajemo v običajnih odmerkih, ni popolne remisije.

1.2 Začetna obravnava otroka s SRNS

- Priporočamo, da se pridobi natančna družinska anamneza o ledvičnih in zunaj-ledvičnih manifestacijah, vključno s podatki o sorodstvenih vezeh. Kadar so ledvične bolezni pri družinskih članih prisotne, je treba, kadar koli je to mogoče, o njih pridobiti starost, klinični potek, vključno z odzivom na zdravila, delovanju ledvic, izvide ledvične biopsije ter genetskega testiranja (ocena A, močno priporočilo).
- Priporočamo natančen klinični pregled bolnika, vključno s skrbnim iskanjem zunaj-ledvičnih manifestacij, kot so skeletne, nevrološke, očesne, ušesne in urogenitalne nepravilnosti, ter odstopanj, značilnih za sekundarne vzroke NS (predvsem nalezljive) (Tabela 2) (ocena A, močno priporočilo).
- Predlagamo, da se za pregled imunoloških ali infekcijskih vzrokov SRNS opravijo preiskave krvi, seruma in urina, našteje v Tabeli 2, ter določi stopnja proteinurije, ocenjena GFR in histologija ledvic (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da se pred genetskim testiranjem tudi sorojencem bolnikov s SRNS opravi analiza seča (ocena C, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Zgodnja identifikacija genetskih oblik SRNS (navedena v Tabeli 3) je pomembna, saj ti bolniki verjetno ne bodo imeli koristi od dolgotrajne in potencialno škodljive imunosupresije. Za

prepoznavanje družinskih oblik sta nujna natančna družinska anamneza in natančen fizični pregled, s katerim ugotovimo zunaj-ledvične značilnosti genetskih stanj (podane v Dodatni tabeli S7). Občasno je SRNS lahko sekundarna posledica nalezljivih vzrokov, predvsem citomegalovirusa (CMV), virusa človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), hepatitisa B, malarije, parvovirusa B19 in sifilisa. Drugi vzroki nastanka SRNS so lahko srpastocelična anemija, limfom, membranska nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, C3 glomerulopatija, IgA nefropatija, sistemski lupus eritematozus, Alportov sindrom/glomerulopatija kolagena IV, amiloidoza in trombotična mikroangiopatija (TMA). Razmisliti je treba o diagnosticiranju teh stanj, zlasti pri bolnikih z zmanjšano ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR), ki vključuje biopsijo ledvic, genetsko testiranje in/ali določanje komplementa C3, C4, protijedrnih protiteles (ANA), protiteles proti streptokoku in anti-nevtrofilnih citoplazemskih protiteles (ANCA). Kasneje v poteku bolezni lahko nizka eGFR opozarja na napredovanje bolezni, akutno okvaro ledvic (AKI, *angl.* acute kidney injury) ali toksičnost zdravil. Ledvični ultrazvok, vključno z Dopplersko oceno, pomaga pri oceni prirojenih nepravilnosti ledvic in sečil ter tromboze žil, ki so tudi lahko vzrok za proteinurijo. Pri sorojencih bolnikov s SRNS priporočamo analizo seča, saj je v primeru avtosomno recesivnega SRNS pri njih prisotno 25-odstotno tveganje bolezni.

1.3 Indikacije za genetsko testiranje in ledvično biopsijo

- Pri vseh otrocih z diagnozo primarnega SRNS priporočamo, da se opravi genetsko testiranje (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da se genetskemu testiranju daje prednost v družinskih primerih (družinska anamneza proteinurije/hematurije ali kronične ledvične bolezni (KLB) neznanega izvora), bolnikih z zunaj-ledvičnimi značilnostmi in tistih, ki se pripravljajo na presaditev ledvic (ocena C, šibko priporočilo).
- Biopsijo ledvic priporočamo pri vseh otrocih z diagnozo SRNS, razen pri znani okužbi ali z maligno boleznijo povezanih sekundarnih boleznih ali potencialno pri bolnikih z družinskimi in/ali sindromnimi primeri ali genetskimi vzroki SRNS (ocena A, močno priporočilo).

- Genetsko testiranje pred biopsijo ledvic predlagamo zlasti pri otrocih s SRNS v prednostnih primerih (glej zgoraj), če bodo rezultati na voljo (v nekaj tednih) (ocena D, šibko priporočilo).
- Izvedbe genetskega testiranja ne priporočamo pri bolnikih z začetno steroidno občutljivostjo, ki kasneje v poteku bolezni razvijejo steroidno odpornost (t. j. sekundarna steroidna odpornost) (ocena C, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Genetsko testiranje

Genetsko testiranje pri bolnikih s SRNS: i) lahko bolnikom in družinam omogoči nedvoumno diagnozo, ii) lahko odkrije obliko SRNS, ki je primerna za zdravljenje (npr. koencim Q10), iii) omogoči odstop od biopsije ledvic in zgodnjo ukinitvev imunosupresivne terapije, iv) lahko omogoči natančno, dobro informirano genetsko svetovanje, vključno s tveganjem ponovitve po presaditvi [23, 24], in v) lahko omogoči ustrezno diagnozo in obvladovanje zunaj-ledvičnih manifestacij [25, 26]. S tehnologijo sekvenciranja celotnega eksoma (WES, *angl.* whole exome sequencing) se sedaj 10–30 % otrok diagnosticira kot monogenska bolezen [8]. Mutacije v *NPHS2*, *WT1* in *NPHS1* so najpogostejši genetski vzroki SRNS pri evropskih bolnikih, in predstavljajo 42, 16 in 13 % genetskih primerov [26]. Mutacije gena *NPHS2* so pri Kavkazijcih vzrok SRNS v ~ 20–30 % sporadičnih primerov [23]. Verjetnost identifikacije vzročne mutacije je obratno povezana s starostjo ob začetku bolezni in se povečuje s pozitivno družinsko anamnezo in s prisotnostjo zunaj-ledvičnih manifestacij [27], vendar so lahko geni, pogosto vpleteni v nastanek bolezni v eni populaciji, redko v drugi populaciji [28–30]. Pri bolnikih z monogenetskimi oblikami SRNS je treba imunosupresivno zdravljenje ukiniti, saj obstajajo dokazi, ki podpirajo neučinkovitost tega zdravljenja [31].

Ledvična biopsija

Biopsija ledvic omogoča izključitev zgoraj navedenih drugih diferencialnih diagnoz (npr. membranske nefropatije) in potrditev primarne podocitopatije (MCD, FSGS ali DMS). Poleg tega

omogoča odkrivanje in ocenjevanje tubulne atrofije, intersticijske fibroze in glomeruloskleroze kot prognostičnih kazalnikov [32, 33]. Pred pričetkom zdravljenja s CNI je zato po opredelitvi diagnoze SRNS potrebno opraviti biopsijo ledvic po trenutnih standardih, kot je opisano v dopolnilnem gradivu, razen če je identificirana jasna monogenska oblika SRNS, za katero je znano, da ne odgovori na imunosupresijo. To je še posebej pomembno v okoljih, kjer je dostop do genetskega testiranja omejen.

1.4 Genetsko testiranje in svetovanje

- Priporočamo celovito genetsko analizo s paneli (tj. ploščo za sekvenciranje naslednje generacije za vključitev vseh trenutno znanih genov SRNS, ki je trenutno stroškovno najučinkovitejši pristop k genetskemu testiranju) (geni so navedeni v Tabeli 3), razen če klinični fenotip kaže na specifično diagnozo; v tem primeru namesto te diagnostike predlagamo gensko analizo posameznega gena (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da se določi patogenost opredeljenih genetskih različic v skladu s smernicami Ameriške akademije za medicinsko genetiko [34]. V izbranih primerih se lahko opravi družinska segregacijska analiza (ocena B, zmerno priporočilo).
- Genetsko svetovanje bolnikom in njihovim družinam priporočamo z namenom pojasnila tako pričakovanih kot nepričakovanih genetskih najdb (ocena B, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Priporočamo izvajanje genetskega testiranja po trenutnih standardih [24, 35]. To vključuje potrditev patogenih ali verjetno patogenih različic s Sangerjevim sekvenciranjem. V primerih, ko na znanih genskih ploščah ni mogoče najti vzročne mutacije, razmišljamo o sekvenciranju celotnega eksoma ali sekvenciranju celotnega genoma, še posebej, če je sum na genetsko etiologijo visok. Pri razlagi različic neznanega pomena sta potrebna previdnost in strokovnost [36]. Brez genetskega svetovanja pacienti in njihove družine morda ne bodo razumeli pomena genetskih ugotovitev [37].

1.5 Iskanje okužb

- Priporočamo oceno subklinične tuberkuloze v skladu s smernicami za posamezne države (tj. rentgensko slikanje prsnega koša, tuberkulinski test, kvantiferonski test), če obstaja klinični sum na tuberkulozo, ali v primeru prebivanja ali potovanja v endemska območja (ocena C, zmerno priporočilo).
- Predlagamo testiranje na hepatitis B, C, sifilis in HIV: i) zaradi izključitve sekundarnih vzrokov NS; in ii) pred imunosupresijo, zlasti z rituksimabom, glede na endemičnost teh okužb v različnih državah (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Glede na razširjenost bolezni za posamezno državo in individualno oceno tveganja je treba izključiti prisotnost okužb, ki povzročajo sekundarne oblike SRNS.

2 Zdravljenje

2.1 Neimunosupresivno zdravljenje prvega reda pri otrocih s SRNS

- Ko se postavi diagnoza SRNS, priporočamo zdravljenje z RAASi, bodisi z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEi) bodisi z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB), (Slika 2) (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo količinsko določitev spremembe proteinurije v prvem jutranjem urinu po začetku zdravljenja z RAASi (ocena D, šibko priporočilo).
- Priporočamo uporabo največjih dovoljenih odmerkov, podanih v Tabeli S8 (ocena C, šibko priporočilo).
- ACEi in ARB je potrebno pri bolnikih s KLB stopnje 4 uporabljati previdno in se jih ne sme vpeljati oziroma jih je potrebno ukiniti v primeru zmanjšanja znotraj žilnega volumna, AKI, hiperkaliemije ali pogostega bruhanja/driske (ocena X, močno priporočilo).
- Predlagamo uporabo RAASi z ne-ledvičnim metabolizmom (tj. ramipril in ARB), saj se pri ledvični odpovedi ne kopičijo (ocena D, šibko priporočilo)
- Pri mladostnicah je treba zagotoviti kontracepcijo, da se izognemo teratogenim učinkom

RAASi (ocena X, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Pri bolnikih s KLB blokada RAAS z ACEi ali ARB zniža intraglomerulni tlak, upočasni napredovanje KLB in zmanjša proteinurijo [38–42]. Priporočamo uporabo največjih dovoljenih odmerkov, ki se tolerirajo, saj je antiproteinurični učinek ACEi odvisen od odmerka, s polnim odmerkom pa lahko proteinurijo zmanjšamo tudi do 30 % [39]. Pri otrocih s SRNS so po zdravljenju z ACEi ali ARB brez dodatnih zdravil, razen PDN, poročali o popolni remisiji [43]. Pri otrocih s potrjenim ali sumljivim SRNS lahko zato to zdravljenje začnemo že po 4 tednih od uvedbe PDN, v tako imenovanem „potrditvenem obdobju“. Kljub vsemu pa lahko ACEi/ARB povečajo tveganje za AKI, zlasti pri bolnikih z napredovalo KLB ali zmanjšanim znotrajžilnim volumnom [44, 45]. Kombinirano zdravljenje z ACEi in ARB odsvetujemo zaradi povečanega tveganja za neželene učinke, vključno z AKI in smrtjo [46]. Prednost imajo učinkovine z neledvično presnovo, saj se v primeru KLB ne kopičijo (Tabela S8) [44]. Kontracepcija je bistvenega pomena pri mladostnicah, da se izognemo fetopatiji, ki jo povzročajo RAASi [47].

2.2 Imunosupresivno zdravljenje prvega reda pri otrocih s SRNS

- Priporočamo, da je CNI (ciklosporin ali takrolimus) pri otrocih s SRNS imunosupresivno zdravljenje prvega reda in ga pričnemo po potrditvi diagnoze (Slika 2) (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo zniževanje zdravljenja s PDN, ko je postavljena diagnoza SRNS in prekinitve po 6 mesecih (ocena D, šibko priporočilo).
- Pri bolnikih z $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², AKI in/ali nenadzorovano hipertenzijo priporočamo, da se zdravljenje s CNI odloži ali odtegne (ocena X, močno priporočilo).
- Priporočamo, da pri bolnikih z dokazano monogensko obliko SRNS zdravljenje s CNI odloži in zdravljenje s PDN prekine (ocena B, zmerno priporočilo).
- Kadar CNI niso na voljo oziroma niso dostopni, predlagamo uporabo CPH [intravensko ali

per os] z ali brez steroidov v visokih odmerkih (ocena D, šibko priporočilo).

- Priporočamo, da se bolniki in družine seznanijo z možnimi neželenimi učinki imunosupresivnih zdravil, kot je navedeno v Tabeli 4 (ocena X, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Kalcinevrinski inhibitorji

Uporabo CNI kot terapijo prvega reda pri otrocih s SRNS so ocenili v 8 RCT, ki so primerjale učinkovitost ciklosporina (CsA) s placebom [48], brez zdravljenja [49, 50], intravenskim MPDN [51], MMF z deksametazonom [52] ali takrolimusom (TAC) [53, 54] in CsA ali TAC z intravenskim CPH [55, 56] na izid „števila bolnikov s popolno ali delno remisijo“ (Dodatna tabela S2). CsA je v primerjavi s placebom, brez zdravljenja ali intravenskim MPDN pokazal boljši rezultat (~ 75 % v primerjavi z 22 %), ne glede na histopatologijo (razmerje tveganja 3,50 [95 % CI (interval zaupanja) 1,04–9,57] [14]. Primerjava izida zdravljenja med TAC in CsA ni pokazala razlik (razmerje tveganja 1,05 [95% CI 0,87–1,25]) [14, 53, 54]. CsA ali TAC sta bila učinkovitejša od intravenskega CPH (78 % v primerjavi s 40 %; razmerje tveganja 1,98 [95 % CI 1,25–3,13]) [56, 55]. CsA je bil v primerjavi z MMF v kombinaciji z deksametazonom podobno učinkovit (46 % v primerjavi s 33%; razmerje tveganja 1,38 [95 % CI 0,9-2,10] [52]. TAC je bil v vzdrževanju remisije v primerjavi z MMF bolj učinkovit (90 % v primerjavi s 45 %; razmerje tveganja 2,01 [95 % CI 1,32–3,07] [57]. Ko so primerjali CsA s placebom, brez zdravljenja ali MPDN, ni bilo razlik v številu bolnikov, ki so razvili končno ledvično bolezen, vendar je bilo število dogodkov zelo majhno [48, 51, 58]. Ko so CNI primerjali z intravenskim CPH, je prišlo pri CPH do povečanja resnih neželenih učinkov, ni pa bilo razlik pri vztrajajoči nefrotoksičnosti ali številu smrti [55]. Pri primerjavi CsA, MMF + deksametazona ali TAC glede razvoja ESKD niso ugotovili razlik ali 50-odstotnega zmanjšanja eGFR [52, 53, 55, 57].

Pri bolnikih z zmanjšano eGFR, AKI in/ali nekontrolirano hipertenzijo se zdravljenje s CNI zaradi njihovih nefrotoksičnih učinkov odsvetuje. Kljub temu pa lahko pri bolnikih s KLB in brez druge možnosti za nadzor boleznimi CNI izboljšajo proteinurijo in dolgoročno preživetje ledvic [59].

Bolniki s SRNS, ki v 6 mesecih ne pokažejo vsaj delne remisije s CNI, veljajo za odporne proti

CNI, tisti, ki se na CNI skupaj z drugo učinkovino, ki jo otrok prejema skupaj vsaj 12 mesecev in se po mehanizmu delovanja razlikuje, ne odzovejo, pa veljajo za odporne na več zdravil (glej zgoraj). Če pri bolniku ugotovimo monogensko obliko SRNS, za katero je znano, da se ne odziva na imunosupresijo, in pri bolniku predhodno ni bilo opaziti odziva na imunosupresijo, jo je potrebno ukiniti. Predlagamo, da bolniki v teh kategorijah ostanejo brez imunosupresije, nadaljujejo pa zdravljenje z RAASi, dokler ne dosežejo napredovale stopnje KLB, ko te terapije ne morejo več tolerirati (Slika 2).

Alkilirajoči agenti in okolja z nizkimi viri

V primerjavi PDN/placeba s CPH razlike v izidu popolne remisije niso dokazali (razmerje tveganja 1,06 [95 % CI 0,61–1,87] [60, 61]. V splošnem je 36 % otrok na CPH v primerjavi s 35 % na PDN doseglo popolno remisijo [60]. Podobne stopnje remisije so opazili pri bolnikih, ki so prejeli intravenski ali oralni CPH (vsak ~ 50 %) [14, 62–64]. Odziv na CPH, o katerem so poročali v nekaterih opazovalnih raziskavah, lahko kaže na določeno prekrivanje SSNS in SRNS [65, 66]. Starejše raziskave so morda vključevale otroke z monogenetskimi vzroki NS, glede na to, da genetski testi za bolnike pred leti 2000–2010 niso bili na voljo, kar je povzročilo nizko stopnjo odziva na CPH. V okoljih z omejenimi z viri se CPH za indukcijo remisije lahko preizkusi, vendar ga je potrebno ukiniti, če ne pride do odziva. Ker klorambucila v nobeni RCT niso ocenjevali, predlogov za njegovo uporabo ne podajamo.

2.3 Odmerjanje, spremljanje in intervencije ob zdravljenju s CNI

- Predlagamo začetni odmerek CsA 3–5 mg/kg/dan (največji odmerek 250 mg/dan), ki ga dajemo oralno dvakrat na dan (ocena B, šibko priporočilo).
- Predlagamo, da se odmerek CsA titrira v vsaj dnevni intervalih, katerih cilj je raven CsA v krvi med 80–120 ng/ml na podlagi testov, validiranih s tandemsko masno spektrometrijo (ocena B, šibko priporočilo).
- Predlagamo začetni odmerek TAC 0,1–0,2 mg/kg/dan (največji začetni odmerek 5 mg/dan), ki ga dajemo oralno dvakrat na dan (ocena B, šibko priporočilo).

- Predlagamo, da se odmerek TAC titrira tako, da bo najnižja raven med 4–8 ng/ml. Predlagamo tudi vsaj 3 dni trajajoči interval titracije (ocena B, šibko priporočilo).
- Predlagamo, da se najnižje ravni CsA/TAC spremlja vsaj tedensko, dokler niso dosežene ciljne vrednosti, nato pa vsakih 1–3 mesece skupaj s kreatininom v serumu kot varnostnim parametrom (ocena D, šibko priporočilo) (Tabela 2).
- Priporočamo zmanjšanje odmerka CNI ali njegovo ukinitve, če eGFR pade pod 30 ml/min/1,73 m² (ocena X, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Čeprav je spremljanje CsA v 2 urah po odmerku (C2) najbolj natančna enotna časovna točka za oceno terapevtske ravni [67], ciljne ravni C2 pri bolnikih s SRNS niso široko uveljavljene in niso praktične za rutinsko uporabo. Namesto tega se priporočajo meritve v krvi s tandemsko masno spektrometrijo. Ti testi dajejo nižje odčitke kot predhodno uporabljeni imunološki testi. Razpon ravni CsA, o katerih poročajo v RCT, se zelo razlikuje [48, 49, 52, 53, 56, 58]. Novejše raziskave uporabljajo nižje ravni CsA (interval 80–150 ng/ml) ob začetnem odmerku 5–6 mg/kg/dan [53, 54, 55, 57]. Ker je lahko celo nizka raven CsA povezana z dolgotrajno nefrotoksičnostjo, pri otrocih z NS predlagamo ciljno raven 80–120 ng/ml, čeprav so višje ravni morda učinkovitejše, vendar jih je treba analizirati skupaj s kreatininom v serumu kot varnostnim parametrom. Visoki odmerki CsA (ravni C2 > 600 ng/ml) so pri otrocih s SDNS pokazali povečano tveganje za nefrotoksičnost CsA, še posebej v kombinaciji z ACEi/ARB [68]. Ravni je treba spremljati tedensko do ustaljenega stanja in nato vsake 1–3 mesece.

2.4 Trajanje zdravljenja s CNI

- Predlagamo minimalno obdobje zdravljenja 6 mesecev, da se ugotovi odziv na CNI (ocena B, šibko priporočilo).
- Priporočamo, da se CNI ukine, če po 6 mesecih ne dosežemo delne remisije (ocena B, zmerno priporočilo).

- Če se doseže popolna remisija, je treba odmerke CNI zmanjšati na najnižji odmerek, potreben za vzdrževanje remisije. Predlagamo tudi, da se po 12–24 mesecih zdravljenja razmisli o ukinitvi CNI, zaradi zmanjšanja tveganja nefrotoksičnosti (ocena C, šibko priporočilo). Menimo, da lahko pri teh pacientih prehod na MMF zmanjša nefrotoksičnost in vzdržuje remisijo (glej spodaj).
- Če se po prenehanju CNI pojavijo relapsi, predlagamo ponoven prehod bolnikov na CNI z visokimi odmerki peroralnega PDN za 4 tedne. Alternativno lahko razmislimo tudi o uporabi MMF (ocena C, šibko priporočilo).
- Če se doseže delna remisija, predlagamo, da se CNI nadaljuje z enakim odmerkom najmanj 12 mesecev (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Zaradi nevarnosti nefrotoksičnosti in neželenih učinkov, povezanih z dolgotrajno imunosupresijo (glej Tabela 4), je treba z uporabo CNI prenehati po šestih mesecih, če ne dosežemo vsaj delne remisije. Če dosežemo popolno remisijo, predlagamo, da se o ukinitvi CNI razmišlja po 12–24 mesecih. Glej poglavje 7.2 »Zdravljenje relapsa«.

2.5 Mikofenolat mofetil

- Če pri otroku s SRNS in $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ razmišljamo o imunosupresiji, predlagamo, da se zaradi tveganja nefrotoksičnosti CNI namesto slednjega uporabi MMF (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo razmislek o uporabi MMF za ohranjanje remisije pri otrocih s SRNS v remisiji po CNI, če razvijejo steroidno občutljiv relaps (ocena C, šibko priporočilo).
- Pri bolnikih s SRNS, ki so na terapiji s CNI vzdrževali popolno remisijo vsaj 12 mesecev, predlagamo, da se namesto nadaljevanja CNI kot alternativno imunosupresivno sredstvo uporabi preklon na MMF (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Če je pri otroku s SRNS potrebna imunosupresija in je eGFR < 30 ml/min/1,73 m², lahko uporabimo MMF, da preprečimo nefrotoksičnost CNI. CsA pri doseganju remisije v primerjavi z MMF v kombinaciji z deksametazonom ni bil boljši (45 % v primerjavi s 33 %) [52]. Kadar otrok s SRNS po terapiji s CNI doseže remisijo in ima pozneje steroidno občutljiv relaps, se lahko na podlagi RCT, ki so ocenjevale MMF pri ponovnem relapsu SSNS [22, 69, 70], MMF uporabi za vzdrževanje remisije. Prehod na imunosupresivni protokol brez CNI je zaželen, da se izognemo dolgotrajni toksičnosti CNI. Pri otrocih s SRNS so protokol pretvorbe CNI v MMF uspešno uporabili po povprečno 1,7 leta terapije s CNI ob rednem nadzoru zdravil [71]. Kljub temu se je v eni izmed RTC pokazalo, da je prehod iz TAC na MMF za vzdrževanje remisije slabši [57]. Na podlagi rezultatov pri bolnikih s SSNS predlagamo začetni odmerek MMF 1200 mg/m² na dan in izvajanje terapevtskega spremljanja zdravil pri tistih bolnikih, katerih cilj je izpostavljenost mikofenolni kislini (AUC) > 50 µg x uro/ml [22].

2.6 Ponovitev biopsije ledvic

- Če med spremljanjem pride do nepojasnjene padca eGFR ali povečanja proteinurije predlagamo, da razmislite o ponovni biopsiji ledvic za oceno nefrotoksičnosti CNI (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo, da se o biopsiji ledvic razmisli pri tistih bolnikih, ki so dolgotrajno izpostavljeni CNI (> 2 leti) ali ob ponovnem začetku zdravljenja s CNI (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Nepojasnjeno zmanjšanje eGFR ali povečanje proteinurije sta lahko posledica napredovanja bolezni ali toksičnosti zdravil, zlasti pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju s CNI. Slednje podpira prisotnost hialinizacije arteriol in vakuolizacije gladkih mišic, ishemičnega kolapsa glomerulov, hiperplazije jukstaglomerulnega aparata, (črtaste) intersticijske fibroze in atrofije tubulov na

svetlobni mikroskopiji in poškodbe mitohondrijev na transmisijski elektronski mikroskopiji [72].

2.7 Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi

- Ne priporočamo dolgotrajnega (> 6 mesecev) rutinskega PDN zdravljenja v povezavi s CNI in RAASi (ocena C, zmerno priporočilo).
- Predlagamo zmanjšanje PDN po uvedbi CNI na naslednji način: 40 mg/m² na alternativne dneve (vsak drugi dan) 4 tedne, 30 mg/m² na alternativne dneve 4 tedne, 20 mg/m² na alternativne dneve 4 tedne, 10 mg/m² na alternativne dneve 8 tednov in nato prenehanje (ocena D, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Prednizon so kot ko-interventno zdravilo uporabili v več RCT [52, 53, 55, 56]. Odmerek in trajanje PDN sta se gibala od 1 mg/kg/dan 6 mesecev vsaki drugi dan do 0,3 mg/kg/dan 6 mesecev. Ni dokazov, da bi dolgotrajno zdravljenje s peroralnim PDN pri bolnikih s SRNS koristilo, lahko pa povzroči steroidno toksičnost; zato predlagamo postopno zmanjšanje PDN z uporabo zgornjega režima [73, 74]. Zdravilo PDN se lahko izključi hitreje, zlasti pri bolnikih z glukokortikoidno toksičnostjo. To pa ne velja za del bolnikov s SRNS, ki dosežejo popolno remisijo s CNI in se pozneje obnašajo kot bolniki s SDNS. Te bolnike lahko ustrezno zdravimo z dodatnim nizkim odmerkom peroralnega PDN po alternativni shemi.

3.1 Pristopi drugega reda

- Bolnike s SRNS, ki s CNI ne dosežejo vsaj delne remisije (in ki nimajo genetske ali sindromske bolezni), je treba povabiti k sodelovanju v klinično preizkušanje novih potencialnih terapij SRNS (neocenjeno).
- Če klinično preizkušanje ni na voljo, lahko razmislimo o uporabi rituksimaba (ocena C, šibko priporočilo).

- Predlagamo aplikacijo dveh infuzij rituksimaba v odmerku 375 mg/m² na infuzijo, s ciljem zmanjšanja števila celic CD19 pod 5 na mikroliter ali 1 % (običajno 1–2 infuziji v dveh tednih) (ocena C, šibko priporočilo).
- Rituksimaba ne smemo dajati ob prisotnosti tuberkuloze, hepatitisa B ali okužb z virusom JC. V primeru kliničnega suma in endemičnega okolja morajo bolniki pred začetkom uvedbe rituksimaba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša, tuberkulozni kožni ali krvni test, serologijo HBs-Ag v primeru povišanih jetrnih encimov in preiskavo možganske tekočine v primeru nevroloških simptomov, ki kažejo na okužbo z virusom JC (ocena X, močno priporočilo).
- Pri bolnikih, ki so na rituksimab odporni ali zanj netolerantni, je potrebno razmisliti o uporabi ofatumumaba in zunajtelesnih načinov čiščenja krvi, kot so izmenjava plazme, imunska adsorpcija ali LDL afereza (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Opazovalne raziskave so pokazale popolno remisijo pri ~ 30 % bolnikov, ki so kot reševalno terapijo za večkratno odporen SRNS dobivali rituksimab [75–85], vendar ta v primerjavi s protokoli zdravljenja, ki so vključevali izmenjavo plazme in imunsko adsorpcijo, ni bil boljši v [85]. V večini raziskav bolnikov z multirezistentnim SRNS je bil odmerek rituksimaba 375 mg/m² na infuzijo, 1–2 infuziji v dveh tednih pa sta običajno zadostovali za zmanjšanje števila celic CD19 pod 5 na mikroliter ali 1 % števila limfocitov. Pri bolnikih z delno ali popolno remisijo je potrebno nadzorovati stopnjo proteinurije v jutranjem vzorcu seča in limfocitov B ter uvesti drugi cikel rituksimaba, ko se proteinurija po obnovitvi limfocitov B (število celic CD19 > 5 na mikroliter ali 1% števila limfocitov) pomembno poveča. Kontraindikacije za rituksimab vključujejo hepatitis B, tuberkulozo ali okužbe z virusom JC. Priporoča se profilaksa s kotrimoksazolom in dopolnitev obvezne sheme cepljenja glede na starost otroka (glej poglavje Antibiotična zaščita in Cepljenje). Po zdravljenju z rituksimabom je treba nadzorovati serumsko raven IgG, saj je bilo ugotovljeno, da je pri ~ 30 % bolnikov nizka [86, 87].

V več majhnih pediatričnih raziskavah so poročali, da so na rituksimab odporni ali intolerantni bolniki, pa tudi bolniki brez predhodnega zdravljenja z rituksimabom, dosegli popolno remisijo z alternativnim sredstvom za uničevanje celic CD20 ofatumumabom [88–90]. Zdravilo ofatumumab so v dveh raziskavah uporabili z začetnim odmerkom 300 mg/1,73 m² (največ 300 mg), ki mu je sledilo 5 tedenskih odmerkov 2000 mg/1,73 m² (največ 2000 mg) [89, 90], v enem samem primeru pa 750 mg/1,73m² [88].

Pri bolnikih z multirezistentnim SRNS so eksperimentalno uporabili različne druge farmakološke in zunajtelesne terapije. V posameznih poročilih so opisali primere bolnikov oziroma majhne skupine bolnikov z delno ali popolno remisijo, ki so prejeli plazmaferezo, izmenjavo plazme, imunske adsorpcije, LDL aferezo [91–93], zaviralec B7-1, abatacept [94–96], in oralno galaktozo [97–99]. Močno spodbujamo vključevanje bolnikov v klinična preskušanja teh in drugih novih terapij (raziskave v teku so navedene tukaj: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

3.2 Ukinitiv imunosupresije pri neodzivnih bolnikih

- Priporočamo presejalno preiskavo vseh znanih genov, ki povzročajo podocitopatije, kar omogoči odločitev o nadaljnji imunosupresiji (ocena X, močno priporočilo).
- Priporočamo svetovanje bolnikom in staršem glede visokega tveganja napredovanja v končno ledvično bolezen pri bolnikih z dednimi oblikami in/ali večkratno odpornim SRNS (ocena X, močno priporočilo).
- Priporočamo ukinitiv neučinkovitih imunosupresivnih terapij in nadaljevanje neimunosupresivnega zdravljenja, vključno z RAASi in drugimi podpornimi ukrepi (ocena X, močno priporočilo).
- Pri bolnikih z negenetsko boleznijo predlagamo, da se v kliničnih preizkušanjih oceni razpoložljive možnosti za nove terapije (ocena X, močno priporočilo).
- Pri bolnikih z dednimi okvarami, ki so z imunosupresijo dosegli delno ali popolno remisijo, predlagamo:

- Pregled genetske različice, da se preveri, ali je res patogena ali verjetno patogena (ocena A, močno priporočilo).
- Odločitev za nadaljevanje ali ukinitvev imunosupresije, ki naj sledi svetovanju staršem glede pričakovanih koristi ob remisiji (simptomatsko izboljšanje; potencialno manjše tveganje za napredovanje bolezni) glede na možna tveganja (toksičnost terapije; okužbe) in stroške terapije (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Neodziv je povezan s hitrim napredovanjem v ESKD [11, 100, 101]. Pri bolnikih z genetskimi oblikami SRNS so poročali o nizkih stopnjah popolnega (2,7–3,0 %) ali delnega odziva (10,8–16 %) na imunosupresijo [9, 11, 101, 102]. Bolniki z genetskimi oblikami SRNS napredujejo do ESKD pogosteje kot tisti, ki nimajo podedovanih oblik (71–74 % v primerjavi s 4–29 %) in kažejo krajše povprečno preživetje ledvic (45–48 mesecev v primerjavi z 58–205 meseci) [11, 100–102]. Pri neodzivnih bolnikih z monogenetskimi oblikami SRNS glede na verjetnost škode v primerjavi s koristjo predlagamo ukinitvev imunosupresije. Pri osebah z motnjami v metabolični poti koencima Q (COQ) je potrebno razmisliti o nadomeščanju COQ10 [103–105]. Ker je verjetnost odziva na eksperimentalne terapije pri bolnikih z boleznijo, odporno na več zdravil, majhna, je o terapiji možno razmisliti po neposrednem svetovanju bolnikom in staršem o majhni verjetnosti koristi in možnosti toksičnosti takšnih terapij [89, 91, 106–108].

4 Dodatni ukrepi za zmanjšanje simptomov in kontrolo edemov

4.1 Sol

- Predlagamo, da se pri otrocih s SRNS izogibamo prekomernemu vnosu soli (Tabela S11) (ocena C, šibko priporočilo).
- Kadar je možno, naj dietetik bolnikom in družinam svetuje o primerni hrani z nizko vsebnostjo soli in o živilih z visoko vsebnostjo soli, ki se jim je treba izogibati (ocena D, šibko priporočilo).

4.2 Tekočine

- Pri bolnikih s SRNS ne priporočamo rutinskega omejevanja tekočine (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo uravnotežen vnos tekočine ob upoštevanju količine izločenega seča, volumskega stanja in ravni natrija v serumu (ocena C, šibko priporočilo).

4.3 Diuretiki

- Pri bolnikih s hudimi edemi predlagamo razmislek o zdravljenju z diuretiki zanke (npr. furosemidom). Pri bolnikih z refraktarnimi edemi se lahko doda tudi metolazon, tiazide ali s kalijem varčne diuretike (ocena C, zmerno priporočilo).
- Diuretikov zaradi tveganja za trombozo in AKI ne smemo dajati bolnikom z znaki zmanjšanja znotrajžilnega volumna, vključno s podaljšanim kapilarnim povratkom, tahikardijo, hipotenzijo in oligurijo (ocena X, močno priporočilo).

4.4 Infuzija albuminov

- Priporočamo zdravljenje bolnikov z refraktarnimi edemi (perikardni/plevralni izliv, anasarka, genitalni edem) in/ali simptomatsko hipovolemijo ali s prerenalno krizo (oligurija zaradi zmanjšane znotrajžilnega volumna) z infuzijami humanih albuminov (ocena C, zmerno priporočilo).
- Predlagamo 20–25 % albumine v začetnem odmerku 0,5–1 g/kg telesne teže, ki ga dajemo intravensko v obdobju 4–8 ur in v sredini in/ali na koncu infuzije dodamo furosemid (1–2 mg/kg i.v.) (ocena C, šibko priporočilo).
- Otrokom, ki prejemajo infuzije albuminov, je treba na začetku vsakih 30 minut meriti krvni tlak in srčni utrip, infuzijo pa upočasniti ali prenehati, če se pojavijo simptomi, ki kažejo na preobremenitev žilnega sistema (ocena X, odločno priporočilo).

4.5 Beljakovine

- Ni zadostnih dokazov, da bi pri bolnikih s SRNS priporočali povečan vnos beljakovin (neocenjeno).

Dokazi in utemeljitev

Hud edemi pri NS so lahko povezani z zmanjšanjem znotrajžilnega volumna („premalo poln bolnik“) ali s povečanjem znotrajžilnega volumna („prenapolnjen bolnik“) [109]. Vse ukrepe je zato potrebno prilagoditi glede na stopnjo edemov in znotrajžilni volumski status. Klinični kazalniki zmanjšane znotrajžilnega volumna so periferna vazokonstrikcija (podaljšani kapilarni povratek), tahikardija, hipotenzija, oligurija z ledvičnim zadrževanjem natrija (frakcijsko izločanje natrija (FeNa) < 0,2 %). Nasprotno hipertenzija in FeNa > 0,2 % kažeta na „prenapolnjenega bolnika“ [110–112].

Sol

Glede na „premalo napolnjeno“ in „prenapolnjeno“ hipotezo je nastanek edemov pri idiopatskem NS povezan z zadrževanjem soli in/ali zmanjšanim izločanjem soli [109]. Posledično je bila za otroke z NS predlagana stroga prehranska omejitev vnosa natrija < 2 mEq/kg/dan (< 35 mg/kg/dan) [110, 113, 114]. Kljub temu tako močna omejitev natrija pri otrocih ni izvedljiva in pri mnogih bolnikih verjetno ni potrebna. Namesto zgornje meje zato priporočamo izogibanje prekomernemu vnosu soli v odvisnosti od stopnje edema (Dodatna tabela S11). To običajno zahteva prehranski nasvet dietetika.

Tekočina

Pri otrocih z NS je bila predlagana splošna omejitev tekočin na dve tretjini vzdrževalne količine [7, 111]. To lahko pri bolnikih, pri katerih že obstaja pomanjkanje znotrajžilnega volumna („premalo napolnjen bolnik“), kljub prisotnosti edemov, povzroči tveganje za simptomatsko hipovolemijo. Pri bolnikih s SRNS zato ne priporočamo rutinskega omejevanja tekočine. Namesto tega predlagamo uravnotežen vnos tekočine, pri čemer upoštevamo količino izločenega seča,

volumski status in raven natrija v serumu (hiponatriemija kaže na preobremenitev s tekočino). Bolniki naj se izogibajo slani hrani, saj poveča žejo (Dodatna tabela S11).

Diuretiki

Zdravljenje hudih edemov pri otrocih z NS samo z diuretiki je ob prisotnosti povečanja znotrajžilnega volumna („prenapolnjen bolnik“) varno in učinkovito [113], agresivno zdravljenje z diuretiki pa pri „premalo napolnjenih bolnikih“ nosi tveganje za znotrajžilno hipovolemijo, AKI in trombozo [115]. Glede na to predlagamo, da se o zdravljenju z diuretiki (po možnosti z diuretiki zanke) pri bolnikih s hudim edemom razmišlja le, če na podlagi zgoraj omenjenih kliničnih kazalcev izključimo zmanjšanje znotrajžilnega volumna. Pri bolnikih z refraktarnimi edemi je potrebno razmisliti o kombiniranem zdravljenju z metolazonom, tiazidi ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem, vključno z zaviralcem epitelnega natrijevega kanala amiloridom in antagonistom aldosterona spironolaktonom, saj naj bi v primerjavi z diuretikom zanke povečalo diurezo [116]. V tem primeru je potrebno bolnike skrbno nadzorovati, da se izognemo hudi hipokalemiji ali hiperkalemiji, izgubi volumna in alkalozii [117–120]. Ker ima furosemid kratko delovanje (t 1/2 6 ur) in velike razlike v oralni biološki razpoložljivosti (10–100 %), ga moramo oralno ali intravensko v primeru slabega odziva dajati vsaj dvakrat dnevno [121, 122].

Infuzije albuminov

Infuzije albuminov v kombinaciji z diuretiki zanke pri bolnikih s hudimi refraktarnimi edemi preko izboljšane onkotskega tlaka in ledvične hemodinamike povečajo diurezo, zlasti kadar se uporabljajo pri „premalo polnih bolnikih“ [123–125]. Delujejo pa le prehodno [126] in so povezane z alergijskimi reakcijami [127], respiratorno odpovedjo in kongestivnim srčnim popuščanjem, zlasti kadar jih dajemo prehitro, uporabljamo pri "prenapolnjenih bolnikih" in bolnikih z oligurijo [126]. Prav zato je obvezna natančna ocena znotrajžilnega stanja bolnika in količine izločenega urina [110]. Kot varne štejeemo odmerke do 1 g/kg, aplicirane kot 20–25 % albumine v obdobju najmanj 4 ur [128]. Predlagamo, da se infuzije albuminov omejijo na bolnike s hudimi edemi (perikardni/plevralni izlivi, anasarka, genitalni edem), simptomatsko hipovolemijo ali s prerenalno

krizo. Dodatek furosevida v sredini in/ali na koncu infuzije poveča diuretični odziv.

Vnos beljakovin

Pri SRNS je hipoalbuminemija povezana z več zapleti, vključno s trombozo in tveganjem za AKI [115], vendar ni dokazov, da bi povečan oralni vnos beljakovin izboljšal raven serumskih albuminov ali izid zdravljenja [129].

5 Priporočila za življenjski slog

- Pri otrocih s SRNS priporočamo telesno aktivnost in zdravo prehrano ter prilagoditev bolnikovim sposobnostim in stopnji KLB. Priporočamo odsvetovanje kajenja (ocena C, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Bolniki s SRNS imajo povečano tveganje za srčno-žilne bolezni [130] in oslABLJENO kostno zdravje [131, 132], zato se kot v splošni populaciji priporočajo redna telesna aktivnost, odsvetovanje kajenja, kajenja elektronske cigarete ali uživanja prepovedanih substanc, in zdrava prehrana. Prehrano mora voditi dietetik, ki svetuje ustrezen vnos energije in izogibanje visokem vnosu soli (glej zgoraj) ali fosforja ter prilagoditev otrokovi starosti ali višini pri otrocih nižje rasti, in stopnji KLB [133, 134]. Svetujemo prehranjevanje z doma pripravljenimi obroki z uporabo svežih sestavin namesto konzerviranih, zamrznjenih ali pakiranih obrokov (Tabela S11), ker imajo slednja veliko večjo vsebnost soli in anorganskega fosforja, ki ga črevesje absorbira do 100 % [134].

6 Spremljanje in obvladovanje zapletov NS ter stranskih učinkov zdravil

6.1 Spremljanje zapletov

- Priporočamo spremljanje zapletov vztrajajočega NS in neželenih učinkov zdravil (glej Tabela 4) (ocena B, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Zapleti, povezani z boleznijo, vključujejo okužbe, hipogamaglobulinemijo, hiperlipidemijo, hipertenzijo, hipotiroidizem, vensko tromboembolijo, pomanjkanje vitamina D, motnje v rasti, debelost, podhranjenost, AKI in KLB. Možni neželeni učinki zdravil so prikazani v Tabeli 4, osnovni parametri izida zdravljenja za uporabo v registrih/raziskavah pa so prikazani v Dodatni tabeli S9.

6.2 Intervencije – preprečevanje in zdravljenje

6.2.1 Hipogamaglobulinemija – nadomeščanje imunoglobulinov

- V primerih nizke ravni IgG v serumu IN ponavljajočih se in/ali hudih okužb predlagamo razmislek o nadomeščanju imunoglobulinov

Dokazi in utemeljitev

Argumenti proti rutinski substituciji IgG pri bolnikih z nizkim IgG vključujejo: a) hitro izgubo z urinom po infuziji; b) komercialni imunoglobulinski pripravki vsebujejo nizek titer IgG proti bakterijam, ki so večinoma odgovorne za septične epizode (stafilokoki, streptokoki, gram-negativne bakterije) [135] in c) visoki stroški. Pri bolnikih s ponavljajočimi in/ali hudimi okužbami tako predlagamo razmislek o profilaktični substituciji IgG kot pri drugih primerih sekundarne hipogamaglobulinemije [136].

6.2.2 Antibiotična zaščita

- Pri otrocih s SRNS ne priporočamo rutinske antibiotične zaščite (ocena C, šibko priporočilo).
- Antibiotično zaščito s kotrimoksazolom za dobo 3 do 6 mesecev predlagamo pri bolnikih, ki se zdravijo z rituksimabom, odvisno od okrevanja limfocitov B in sočasnega imunosupresivnega zdravljenja (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Čeprav je 60 % smrtnih primerov zaradi NS posledica okužbe [137], ni dokazov, ki bi pri otrocih s SRNS priporočali antibiotično zaščito [138–142]. 30–50% okužb je posledica pnevmokokne okužbe, preostalo pa posledica gram negativnih bacilov, predvsem *E. coli* [2, 114, 137, 143–146]. Ocenjeno je bilo, da je za preprečitev 1 pnevmokoknega peritonitisa potrebno 1 leto zdraviti 110 otrok [147]. Glede na visoko umrljivost zaradi pnevmonije, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, predlagamo dajanje kotrimoksazola pri bolnikih na terapiji z rituksimabom za obdobje od 3 do 6 mesecev, odvisno od okrevanja limfocitov B in uporabe sočasnih dodatnih imunosupresivnih zdravil [75]. Pri dojenčkih (starih najmanj 4 tedne) in otrocih se priporoča profilaktično odmerjanje kotrimoksazola s 5–10 mg trimetoprima (TMP)/kg/dan ali 150 mg TMP/m²/dan, ki se daje v enkratnem dnevnom odmerku ali v dveh deljenih odmerkih vsakih 12 ur 3 krat tedensko (na zaporedne ali alternativne dni) z največjim odmerkom TMP 320 mg/dan [148]. Peroralno odmerjanje pri mladostnikih je 80 do 160 mg TMP dnevno ali 160 mg TMP 3-krat na teden [149]. Za eGFR <30 ml/m²/min je potrebno 50 % zmanjšanje odmerka kotrimoksazola, uporaba kotrimoksazola pri eGFR < 15 ml/m²/min pa ni priporočljiva. V teh primerih je alternativna možnost profilaktični aerosolizirani pentamidin, vendar o njegovi učinkovitosti ni dovolj dokazov.

6.2.3 Cepljenje

- Ob začetku bolezni priporočamo pregled cepilnega stanja otroka in dokončanje vseh cepljenj brez odlašanja, zlasti za inkapsulirane bakterije (pnevmokok, meningokok, *Haemophilus influenzae*) in, če je mogoče, proti virusu vodenih koz (ocena A, močno priporočilo).
- Priporočamo letno cepljenje z mrtvim cepivom proti gripi (ocena A, močno priporočilo).
- Priporočamo upoštevanje nacionalnih smernic cepljenja z mrtvimi in živimi oslavljenimi cepivi, kot velja za bolnike z oslavljenim imunskim sistemom (ocena A, močno priporočilo).
- Z živimi cepivi ne smemo cepiti bolnikov s SRNS, ki vsakodnevno prejemajo imunosupresivno zdravilo, vključno s CNI, MMF in PDN (ocena X, močno priporočilo).

6.2.4 Preprečevanje okužbe z noricami

- Priporočamo zdravljenje dovzetnih bolnikov (tj. tistih, ki niso bili ustrezno imunizirani proti noricam in so bili virusu izpostavljeni) z imunoglobulini proti noricam in zostru (VZIG) (ocena A, močno priporočilo).
- Če VZIG niso na voljo, predlagamo zdravljenje s peroralnim aciklovirjem (10 mg/kg štirikrat na dan 7 dni) v 7–10 dneh po izpostavljenosti (ocena C, zmerno priporočilo).
- Priporočamo, da se necepljene bolnike proti noricam cepi v remisiji in ne takrat, ko prejemajo imunosupresivna zdravila (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Okužba z noricami je lahko pri otrocih z SRNS smrtno nevarna. Uprava za hrano in zdravila (*angl.* The Food and Drug Administration, FDA) je VZIG odobrila za zmanjšanje simptomov noric pri dovzetnih bolnikih, to je tistih, ki niso bili imunizirani in nimajo anamneze o prebolelih noricah [150]. Zdravilo VZIG je treba dati čim prej in najkasneje 10 dni po izpostavitvi [151–154]. Žal VZIG v večini držav niso takoj na voljo. Dve majhni študiji na 52 imunokompetentnih otrocih in ena na osmih otrocih z ledvično boleznijo na kortikosteroidih kažejo, da uporaba aciklovirja zmanjša tveganje za norice, če ga dajemo v 7–10 dneh po izpostavljenosti, v trajanju 7 dni [155–157]. Cepivo proti noricam se daje neimuniziranemu bolniku, ki je v remisiji in ni na imunosupresivnih zdravilih, in necepljenim družinskim članom.

6.2.5 Preprečevanje tromboze

- Priporočamo čim boljšo mobilizacijo bolnikov in odsvetujemo vstavljanje centralnih venskih katetrov, razen za specifične in prehodne potrebe (ocena X, močno priporočilo).
- Ni dovolj dokazov, ki bi za otroke s SRNS brez predhodne anamneze ali tveganja za trombozo priporočali rutinsko profilaktično antikoagulantno terapijo (neocenjeno).
- Predlagamo preventivno antikoagulantno terapijo z nizkomolekularnim heparinom ali oralnimi antikoagulantmi pri bolnikih s predhodno anamnezo venskih trombembolij ter razmislek o zdravljenju pri tistih bolnikih, ki imajo dodatne dejavnike tveganja (prisotnost

centralnih venskih katetrov, znana dedna trombofilna nagnjenost, akutna obolenja s hospitalizacijo, okužba ali nevarnost dehidracije (ocena C, šibko priporočilo).

- Pri bolnikih s SRNS priporočamo pregled trombofilnih dejavnikov pri tistih, ki imajo dodatne dejavnike tveganja, vključno s centralnim venskim katetrom, perzistentno proteinurijo v nefrotskem območju ter pozitivno družinsko anamnezo za trombofilijo (Tabela 2) (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Pri otrocih z NS so poročali o 3-odstotni incidenci tromboemboličnih dogodkov (povzetek v [158–160]). Dejavniki tveganja vključujejo z boleznijo povezano hiperkoagulabilnost, trombofilno nagnjenost, okužbe [161] in zdravljenje, npr. vstavljeni centralni venski katetri. Pri vseh otrocih s SRNS moramo na začetku obravnave opraviti osnovne koagulacijske teste (navedene v Tabeli 2). Predlagamo, da se pri bolnikih z visokim tveganjem (prejšnji trombotični dogodki ali znana dedna trombotična nagnjenost) razširi preiskave za trombofilijo s presejanjem za dedno pomanjkanje antikoagulantnih beljakovin (npr. protein C, protein S in antitrombin), polimorfizme v protrombinu (faktor II G20210A) in gene faktorja V (faktor V G1691A). Pri bolnikih s SRNS z visokim trombotičnim tveganjem predlagamo tudi razmislek o kratkotrajni preventivni antikoagulantni terapiji z nizkomolekularnim heparinom in dolgoročni terapiji z antagonistami vitamina K [158].

6.2.6 Zdravljenje hiper- ali dislipidemije

- Priporočamo, da se pri otrocih z vztrajajočim NS, odpornim na več zdravil, in visokim holesterolom LDL na tešče (> 130 mg/dl; > 3,4 mmol/L), razmisli o starosti primernem zdravljenju hiperlipidemije (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Dolgotrajna hiper-/dislipidemija zaplete perzistentni NS in je dejavnik tveganja za srčno-žilno obolevnost, vendar so podatki za usmerjanje tega zdravljenja pri otrocih redki [162–166].

Nekontrolirane raziskave pri otrocih z NS so ob uporabi kombinacije statinov in spremembe življenjskega sloga pokazale znižanje ravni holesterola LDL in celokupnega holesterola za 30–40 %, RCT pri otrocih s SRNS pa pomembnega zmanjšanja ravni lipidov ni pokazala [167–169]. Glede na visoko srčno-žilno obolevnost, povezano z dislipidemijo, predlagamo razmislek o zdravljenju hiperlipidemije pri otrocih s SRNS in vztrajanjem ravni holesterola LDL > 130 mg/dl (3,4 mmol/l), začenši s spremembami življenjskega sloga, vključno s prehranskimi spremembami, izboljšano telesno aktivnostjo in uravnavanjem teže [166]. Dokazov, ki bi priporočali uporabo statinov pri NS, ni. Nekateri strokovnjaki predlagajo razmislek o statinih, kadar je holesterol LDL na tešče > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) [140, 170] ali v primeru dodatnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja celo prej (> 130 mg/dl (3,4 mmol/l)) [166].

6.2.7 Dodajanje kalcija, magnezija in vitamina D

- Uporabo oralnega kalcija predlagamo v primeru hipokalcemije na podlagi ionizirane vrednosti in/ali z albumini korigirane ravni kalcija (ocena C, šibko priporočilo).
- Vključitev holekalciferola ali ergokalciferola predlagamo, če je raven 25-OH-vitamina D nizka (< 30 ng/ml) (ocena C, zmerno priporočilo).
- Uporabo oralnega magnezija priporočamo v primeru simptomatske hipomagnezije (ocena D, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Otroci s SRNS z urinom izgubljajo protein, ki veže vitamin D in 25-dihidroksivitamin D, in lahko razvijejo pomanjkanje vitamina D, kar vodi do hipokalcemije, hiperparatiroidizma in motene mineralizacije kosti [171]. Nadomeščanje vitamina D pri teh bolnikih je učinkovito [172–174] in se priporoča kot pri drugih bolnikih s KLB [175]. Zdravljenje s CNI lahko povzroči hipomagnezijo, ki povzroči krče v nogah. Z dajanjem oralnega magnezija se izognemo simptomatskim epizodam hipomagnezije.

6.2.8 Nadomeščanje ščitničnega hormona

- Priporočamo, da se v primeru hipotiroidizma nadomešča ščitnične hormone, z uporabo levotiroksina (T4) (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Hipotiroidizem je pri otrocih s SRNS posledica izgube proteinov, ki vežejo tiroksin, v urinu [176, 177], zato je treba pri bolnikih z vztrajno visoko proteinurijo redno spremljati ravni TSH in prostega T4 (Tabela 2) [178, 179]. Za tiste otroke z ravnijo TSH > 10 mU/l in nizkim prostim T4 priporočamo zdravljenje z levotiroksinom (T4) [180]. Pri asimptomatskih otrocih z zvišanjem TSH 4,5–10 mU/l in normalnim prostim T4 se delovanje ščitnice obdobjno spremlja in ponovno ovrednoti indikacije za zdravljenje [177, 180, 181].

6.2.9 Zdravljenje hipertenzije in zapletov, povezanih s KLB

- Priporočamo zdravljenje hipertenzije in zapletov, povezanih s KLB, kot so anemija, metabolična acidoza in hiperparatiroidizem v skladu s trenutnimi smernicami (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Otroci s SRNS imajo znatno povečano tveganje za bolezni srca in ožilja [130, 132]. Kot pri vsakem otroku s KLB je treba tudi pri teh otrocih zdraviti visok krvni tlak (> 95. percentil glede na starost in višino), katerega cilj je vrednost krvnega tlaka < 75. percentilom pri otrocih brez proteinurije ter vrednost < 50. percentilom pri otrocih s proteinurijo [182, 183]. Ostale zaplete, povezane s KLB, je ravno tako potrebno zdraviti v skladu s trenutnimi smernicami [133, 175, 184].

7 Diagnosticanje, preprečevanje in zdravljenje relapsa SRNS v nativnih ledvicah

7.1 Preprečevanje relapsa

- Ob prvi prezentaciji ni kliničnih ali histoloških parametrov, ki bi napovedovali relaps SRNS (neocenjeno).

Dokazi in utemeljitev

Ni znano, do katere stopnje je po nastopu remisije potrebno zniževanje ali ukinjanje zdravil [53, 71]. Do relapsa po prekinitvi zdravljenja s CNI po 6 ali 12 mesecih je prišlo pri do 70 % tistih, ki so se na zdravljenje s CNI odzvali. Priporočamo nadaljevanje imunosupresivne terapije s CNI ali MMF vsaj eno leto po nastopu remisije [6, 57]. Zgodnjo ponovitev lahko prepreči postopno zniževanje CNI/MMF namesto hitre prekinitve [50].

7.2 Zdravljenje relapsa

7.2.1 Relaps ob zdravljenju s CNI

- Priporočamo preverjanje adherence zdravljenja s CNI s preverjanjem CNI v serumu v skladu s shemo spremljanja, prikazano v Tabeli 2 (ocena C, zmerno priporočilo).
- Predlagamo oralni PDN 60 mg/m² dnevno, dokler ne pride do remisije ali za največ 4 tednov, s postopnim zmanjševanjem odmerka po nastopu remisije (ocena C, šibko priporočilo).
- V primeru neodzivnosti, pogostih relapsov ali stranskih učinkov zdravil priporočamo, da se upošteva protokol za refraktarni SRNS (glej 3.1 » Pristopi drugega reda«) (neocenjeno).

7.2.2 Relaps po ukinitvi imunosupresivnega zdravljenja

- Predlagamo oralni PDN (60 mg/m² dnevno), dokler ne pride do remisije oziroma največ za 4 tedne s postopnim zmanjševanjem odmerka po nastopu remisije. Alternativna možnost je ponovna uvedba imunosupresiva, ki je relapse preprečil (ocena D, šibko priporočilo).
- Če v 4 tednih ni popolnega odziva, so prisotni pogosti relapsi ali stranski učinki zdravil, priporočamo, da se upošteva protokol za refraktarni SRNS (glej 3.1) (neocenjeno).

Dokazi in utemeljitev

SRNS s pogostimi relapsi in vloga steroidov

Več raziskav je za doseganje remisije pri ponovnem relapsu SRNS pokazalo učinkovitost PDN v odmerku 2 mg/kg/dan [52, 53], nadaljevanje s spremenjenim režimom PDN vsaki drugi dan, čemur je sledilo zniževanje odmerka do konca 6. meseca [185, 186]. Za spodbujanje remisije pri relapsu je bil učinkovit tudi intravenski MPDN [71, 74, 187]. Smiselno je tudi ponovno uvajanje neglukokortikoidnih zdravil, ki so bila učinkovita pri posameznem bolniku.

8 Obravnava otrok z ESKD

8.1 Dializni bolniki

- Priporočamo, da se bolnikom z rezidualno funkcijo ledvic pred presaditvijo ledvic za natančnejši nadzor relapsa po presaditvi izmeri izločanje beljakovin v urinu (ocena A, močno priporočilo).
- Priporočamo, da se ob načrtovanju nadomestnega ledvičnega zdravljenja pogovori z družino tudi o pričakovanem tveganju za ponovitev bolezni po presaditvi ledvic (ocena A, močno priporočilo).
- Če pride do presaditve pred razrešitvijo NS ob končni ledvični bolezni, svetujemo, da se pred presaditvijo razmisli o medicinski ali kirurški nefrektomiji (ocena D, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Priprava na presaditev v idealnem primeru zahteva razrešitev NS, da se zmanjša tveganje za vensko tromboembolijo in izboljša natančnost spremljanja ponovitve bolezni po presaditvi. Če se po uvedbi dialize na podlagi 24-urnih beljakovin v urinu ne pojavi ustrezno zmanjšanje proteinurije, predlagamo, da se razmisli o medicinski ali kirurški nefrektomiji. Za lažjo dializo pa je potrebno upoštevati tudi prednosti rezidualne ledvične funkcije in izločanja seča.

8.2 Izbor prejemnikov ledvice

- Priporočamo, da se pred presaditvijo ledvic opravi genetsko testiranje, da se omogoči

ocena tveganja ponovitve SRNS (ocena B, zmerno priporočilo).

- Priporočamo, da se presaditev ledvic ponudi otrokom z ESKD, ki imajo sekundarni SRNS, ne glede na to, ali gre za genetski ali negenetski vzrok (ocena B, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da se ob anamnezi ponovitve SRNS o tveganjih in koristih ponovne presaditve z bolnikom in družino pogovori v transplantacijskem timu, v času planiranja ponovne presaditve (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Dejavniki, povezani s ponovitvijo SRNS po presaditvi so: negenetske oblike SRNS v primerjavi z monogenetskimi (ponovitev 24 % v primerjavi z 0 % v brazilski kohorti [188] in 50 % v primerjavi s 7 % v evropski kohorti [101]; začetni steroidna neodzivnost v primerjavi z odzivnostjo (OR 30, 95 % CI 6,6-135,9) [189]; čas do ESKD < 48 v primerjavi z > 48 meseci (OR 11,7, 95 % CI 1,53–89,1) in odstotek glomeruloskleroze pri biopsiji ledvic < 55 % (OR 16,95 % CI 1,45–1,76) [190]. Otroci z anamnezo ponovitve SRNS ob predhodni presaditvi ledvic imajo pri naslednji presaditvi > 80% verjetnost ponovitve [188]. O popolni in delni remisiji bolnikov s ponavljajočim NS po presaditvi so poročali pri 63 % in 8 %, 10-letno preživetje presadka pa je bilo 50 % [191, 192].

8.3 Izbor dajalcev ledvice

- Priporočamo, da se pri živih dajalcih pred presaditvijo zaradi ovrednotenja genetskega SRNS izvede genetsko testiranje, če je to na voljo (ocena X, močno priporočilo).
- Priporočamo, da se kandidata kot potencialnega dajalca izključi, če se pri njem odkrije patogena ali verjetno patogena različica v dominantnem genu, s simptomi ali brez (ocena X, močno priporočilo).
- Heterozigotni nosilec recesivne genetske variante SRNS se lahko po genetskem svetovanju šteje za potencialnega dajalca (razen za nosilce patoloških sprememb v COL4A5, COL4A3 in COL4A4) (ocena C, šibko priporočilo).
- Asimptomatski nosilec različice neznanega pomena se lahko po obsežni oceni in svetovanju šteje za dajalca, kadar druge možnosti darovanja organov niso na voljo (ocena

C, šibko priporočilo).

- Priporočamo, da se pri obravnavi kandidature za dajalce vključi pričakovano tveganje za ponovitev bolezni in prezgodnjo odpoved presadka (ocena A, močno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Darovanje ledvic s strani živega dajalca mora pri ledvičnih genetskih boleznih spremljati podrobna ocena dajalca, natančen pregled vzorca dedovanja bolezni ter genetsko svetovanje in testiranje [193, 194]. Družinska anamneza genetske bolezni ledvic z avtosomno recesivnim (AR) dedovanjem sicer ne velja za kontraindikacijo za darovanje ledvic, manjkajo pa podatki o dolgoročnem spremljanju [193]. V primerih, ko SRNS sledi dedovanju po avtosomno dominantnem načinu (AD), se darovanje živih dajalcev s strani družine odsvetuje. Če je nejasno, ali ima kandidat za darovalca genetsko ledvično bolezen in ali lahko bolezen povzroči KLB, je treba s postopkom nadaljevati šele po tem, ko se kandidat seznaní s tveganji darovanja ob pojavu bolezni kasneje v življenju [193, 194].

Darovanje ledvic je treba preprečiti hemizigotnim nosilkam (matere in sestre) napak v genu *COL4A5*, saj je znano, da razvijajo ESKD [195]. Podobne nasvete je treba dati dajalcem s patogenimi heterozigotnimi okvarami drugih genov (*COL4A3* in *COL4A4*). Nadalje se lahko tveganje za dajalce, ki prenašajo heterozigotne mutacije *NPHS2*, spremeni z različicami, kot je R229Q, za katere velja, da so dominantno negativne variante, ki lahko teoretično predstavljajo tveganje za dajalca [196, 197]. Teste, vključno z oceno proteinurije in hematurije, ki se opravijo kot del ocene dajalca, je treba interpretirati s posebno pozornostjo možnih družinskih SRNS. Če je genetska ocena potencialnega dajalca normalna, družinska anamneza pa pozitivna, se darovanje nadaljuje šele po popolnem informiranem soglasju.

8.4 Sprejem živega dajalca za presaditev ledvic glede na tveganje relapsa

- Bolniki z negenetskim SRNS prvi presadek lahko dobijo tako od živega kot umrlega dajalca (ocena B, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Primerjava med presadki živih in mrtvih dajalcev je pokazala podobne deleže bolnikov z relapsi (10–50 % v primerjavi s 3–45 %), vendar je bilo preživetje presadkov boljše pri živih dajalcih s ponavljajočo FSGS v primerjavi z umrlimi [198–200].

8.5 Odstop od presaditve pri bolnikih, ki so po prvi presaditvi že imeli relapse

- Za prejemnike, pri katerih se je bolezen v prvem presadku že ponovila, odsvetujemo presadek živega dajalca (ocena B, zmerno priporočilo).
- Potencialnemu prejemniku, pri katerem je presadek odpovedal zaradi relapsa NS, se lahko ponudi ledvica umrlega dajalca, še posebej če je dializa težko izvedljiva ali povezana z življenjsko ogrožajočimi dogodki, resnimi okužbami, slabo rastjo in/ali nizko kvaliteto življenja (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Pri bolnikih s SRNS presaditve ne bi smeli odložiti, ker to ne zmanjša tveganja ponovitve [200–204]. Relaps v prvem presadku kaže 60–80 % tveganje za ponovitev bolezni pri naslednjih presadkih [199, 203, 204]. Strategije, ki se uporabljajo za obvladovanje ponovitve bolezni (visoki odmerki CNI, intravenski MPDN, rituksimab in zunajtelesne terapije), inducirajo remisijo v približno 60 % primerov [200, 205, 206]. Nekaj poročil sicer kaže, da lahko zgodnja diagnoza in agresivna terapija ponovitve bolezni data rezultate, primerljive z rezultati na presadkih brez relapsa [207, 208], ponavadi pa so končni izidi zdravljenja po ponovitvi bolezni za bolnike, ki se na intervencije ne odzovejo, slabi [209–214]. Po ponovitvi bolezni SRNS se zato ponovne presaditve ledvic živih dajalcev odsvetujejo, kot etično primerna pa bolj kot dializa velja presaditev ledvic mrtvih dajalcev.

8.6 Preprečevanje ponovitve po presaditvi ledvic

- Ni zadostnih dokazov, na osnovi katerih bi pri otrocih, pri katerih je bila opravljena prva presaditev ledvice, za preprečevanje relapsa priporočali intervencijske strategije

(neocenjeno).

- Pri otrocih z anamnezo izgube presadka zaradi ponovitve NS v predhodni presaditvi predlagamo profilaktično plazmaferezo, imunsko adsorpcijo ali LDL aferezo ter perioperativni rituksimab (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Za zmanjšanje verjetnosti ponovitve bolezni pri bolnikih s SRNS, ki so imeli prvo presaditev ledvic, ni dokazanih preventivnih strategij. Preventivne strategije za ponovitev SRNS pri primarnem, negenetskem SRNS z anamnezo ponovitve SRNS v prvem letu po presaditvi so se izkazale za učinkovite v poročilih o posameznih primerih in majhnih serijah z vključenimi 8 bolniki. Vključujejo profilaktično plazmaferezo trikrat na teden dva tedna, z začetkom 1 teden pred presaditvijo ledvice živega dajalca ali v 1 dnevu po presaditvi ledvice mrtvega dajalca z zamenjavo 1,5 plazemskega volumna in rituksimabom perioperativno ali takoj po presaditvi z/ali brez drugega odmerka sedmi dan po presaditvi [93, 215–217].

8.7 Relaps v presadku (kot je opredeljeno v Tabeli 1)

- Priporočamo nadzor nad ponovitvijo, ki se začne takoj po presaditvi ledvic s spremljanjem UPCR ter nadaljuje dnevno v času začetne hospitalizacije, nato pa nadaljujete občasno (npr. tedensko 4 tedne, mesečno eno leto, nato na vsako četrletje) (ocena C, zmerno priporočilo).
- Predlagamo, da pri predhodno anuričnem bolniku po presaditvi ledvic količina UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) lahko kaže na zgodnji recidiv, okužbo ali druge diagnoze ter zahteva obravnavo (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo, da pri bolniku s proteinurijo v času presaditve povišanje UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) lahko kaže na zgodnji recidiv, okužbo ali druge diagnoze ter zahteva obravnavo (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo, da se zgodnji pojav akutne tubulne nekroze (ATN) in izgubo

funkcije/disfunkcijo presadka obravnava kor prve znake ponovitve bolezni (ocena C, šibko priporočilo).

- Predlagamo, da za diagnosticiranje hitre ponovitve NS, kot je opredeljeno v Tabeli 1, ni potrebna biopsija presadka, je pa priporočljiva za izključitev diferencialne diagnoze pri subnephrotski proteinuriji, ponovitvi po 48 urah ali pri zapozneli funkciji presadka (ocena B, zmerno priporočilo).
- V primeru poznega recidiva NS (> 3 mesece po presaditvi) pred prilagajanjem imunosupresivnega zdravljenja predlagamo diagnostično oceno, ki vključuje ugotavljanje okužbe, serologijo za donorsko specifična protitelesa in histopatologijo, vključno z elektronsko mikroskopijo (ocena B, zmerno priporočilo).

Dokazi in utemeljitev:

Nephrotski sindrom se lahko ponovi že v 24 urah po presaditvi in se pri predhodno anuričnem bolniku kaže z UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) (Tabela 1). Kot prvi znak ponovitve bolezni po presaditvi je treba šteti zgodnjo ATN ali odpoved/disfunkcijo presadka [218, 219]. Na diagnozo ponovitve FSGS na biopsiji ledvic lahko sklepamo ob difuznem zlitju podaljškov podocitov, če ni drugih histopatoloških ugotovitev, tudi če ni brazgotin glomerulov, ki opredeljujejo FSGS. Pozen nastanek proteinurije ali subtilna proteinurija zahtevata biopsijo ledvic za izključitev drugih diagnoz, vključno z de-novo TMA in s protitelesi povzročeno zavrnitvijo z glomerulopatijo presadka, saj lahko obe kažeta znake sekundarne FSGS [191, 220–222].

8.8 Zdravljenje ponovitve bolezni

- Priporočamo uvedbo specifične terapije za NS z recidivi čim prej po postavitvi diagnoze (ocena X, močno priporočilo).
- Predlagamo uporabo naraščajočega odmerka CNI, intravenskih pulzov MPDN in/ali plazmafereze (ali imunske adsorpcije) z ali brez rituksimaba (ocena C, šibko priporočilo).
- Predlagamo začetek RAASi, kadar se po ciljnani terapiji za ponovitev bolezni popolna

remisija ne doseže (ocena C, šibko priporočilo).

Dokazi in utemeljitev

Strategije, ki se uporabljajo za obvladovanje ponovitve bolezni v presadku, vključno z visokim odmerkom CNI, intravenskimi MPDN, rituksimabom in zunajtelesnim čiščenjem krvi, povzročijo indukcijo remisije v ~ 60 % [198, 223]. Predlagamo, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z rituksimabom, v primeru nepopolne delecije limfocitov B in/ali ponovitve proteinurije, aplicira drugi odmerek rituksimaba (375 mg/m²).

SLIKE

Slika 1: Matrika za razvrščanje dokazov in dodeljevanje moči priporočil, kot to trenutno uporablja Ameriška akademija za pediatrijo. Uporabljeno z dovoljenjem od [15].

Slika 2: Algoritem za obravnavo otrok z nefrotskim sindromom. Bolniki so razdeljeni glede na odziv na 4-tedensko zdravljenje z oralnim prednizolonom (PDN). Bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, vstopijo v potrditveno obdobje, v katerem se ugotovi odziv na nadaljnji oralni prednizolon (PDN) z ali brez pulzov metilprednizolona (MPDN) v povezavi z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEi) ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB), in začne genetska ter histopatološka diagnostika. Bolniki z negenetskim SRNS so kandidati za nadaljnjo imunosupresijo, bolniki z monogenetskimi oblikami ne (nadaljnje podrobnosti so podane v besedilu). V državah z nizkimi viri, kjer genetska in/ali histopatološka ocena nista na voljo, se lahko imunosupresivno zdravljenje s CNI začne takoj. Če CNI niso na voljo, se lahko uvede ciklofosfamid intravensko ali oralno. *= predlagamo zmanjšanje PDN po uvedbi CNI na naslednji način: 40 mg/m² vsak drugi dan 4 tedne, 30 mg/m² vsak drugi dan 4 tedne, 20 mg/m² vsak drugi dan 4 tedne, 10 mg/m² vsak drugi dan 8 tednov in nato ukinitev; **= CNI se lahko nadaljuje v primeru delne remisije; ***v primeru nepopolnega odziva v 4 tednih, pogostih relapsov ali stranskih učinkov zdravil priporočamo upoštevanje protokola za refraktarni SRNS; SRNS, steroidno odporni nefrotski sindrom; ACEi, zaviralec angiotenzinske konvertaze; ARB, zaviralec angiotenzinskih receptorjev; PDN, prednizolon, IV, intravensko; CNI, kalcinevrinski zaviralec; MMF, mikofenolat mofetil.

TABELE

Tabela 1: Definicije v povezavi z nefrotskim sindromom pri otrocih.

Izraz	Definicija
Proteinurija v nefrotskem območju	UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) v prvem jutranjem urinu ali ≥ 1000 mg/m ² /dan v 24-urnem zbirku urina, kar ustreza izvidu 3+ ali 4+ na urinskem testnem lističu.
Nefrotski sindrom	Proteinurija v nefrotskem območju in hipoalbuminemija (albumini v serumu < 30 g/l) ali edemi, če raven serumskih albuminov ni na voljo.
SSNS	Popolna remisija v 4 tednih prejetja prenzona ali prednizolona (PDN) v običajnem odmerku (60 mg/m ² /dan ali 2 mg/kg/dan, maksimum 60 mg/dan).
SRNS	Nedoseganje popolne remisije v 4 tednih prejetja PDN v običajnem odmerku.
Potrditveno obdobje	Časovno obdobje med 4 in 6 tedni od začetka zdravljenja s PDN, v katerem se pri bolnikih z delno remisijo po 4 tednih ugotavlja nadaljnji odgovor na oralni PDN in/ali i. v. pulze MPDN ter RAASi. Bolnika, ki doseže popolno remisijo po skupno 6 tednih, opredelimo kot poznega odzivnika. Bolnika, ki po 6 tednih ne doseže popolne remisije, kljub delni remisiji po 4 tednih opredelimo kot SRNS.
Popolna remisija	UPCR (v prvem jutranjem urinu ali 24-urnem zbirku urina) ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) ali negativen izvid oziroma sled na urinskem testnem lističu ob treh ali več zaporednih merjenjih.
Delna remisija	UPCR (v prvem jutranjem urinu ali 24-urnem zbirku urina) >20 in <200 mg/mmol in ob tem, serumski albumini ≥ 30 g/l, če so na voljo.
Relaps	Ponovitev proteinurije v nefrotskem območju. Pri otrocih se relaps pogosto ocenjuje z urinskimi testnimi lističi, kjer ga definiramo kot $\geq 3+$ v treh zaporednih dnevih, ali UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) v prvem jutranjem urinu, z ali brez edemov pri otroku, ki je že dosegel delno ali popolno remisijo.
Na CNI neodziven SRNS	Odsotnost vsaj delne remisije po 6 mesecih zdravljenja s CNI v primernih odmerkih in/ali ravni v krvi.
Ne več zdravil neodziven SRNS	Odsotnost popolne remisije po 12 mesecih zdravljenja z dvema nesteroidnima učinkovinama v običajnih odmerkih, ki se po mehanizmu delovanja razlikujeta.
Sekundarna neodzivnost na steroide	Otroci z začetno odzivnostjo na steroide, ki v naslednjih relapsih razvijejo SRNS.
Ponovitev nefrotskega sindroma po presaditvi ledvic	Otrok s SRNS po presaditvi ledvic z relapsom proteinurije v nefrotskem območju ter odsotnostjo očitnega vzroka in/ali izlitja podocitnih podaljškov na ledvični biopsiji. O diagnozi je potrebno razmišljati tudi v primeru vztrajajoče proteinurije (UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) pri predhodno anuričnem pacientu, ali ob porastu UPCR na ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) pri bolniku s proteinurijo v času presaditve ob odsotnosti drugega očitnega vzroka.

UPCR, razmerje proteini/kreatinin v urinu; SSNS, na steroide odziven nefrotski sindrom; SRNS, na steroide neodziven nefrotski sindrom; PDN, prednizolon ali prednizon; MPDN, metilprednizolon; RAASi, sistem renin-angiotenzin-aldosteron; CNI, kalcinevrinski inhibitor.

Tabela 2: Začetna obravnava in sledenje otroka s steroidno neodzivnim nefrotskim sindromom.

PREISKAVE	Začetna obravnava	Sledenje in nadzor
KLINIČNA OCENA		
Anamneza		
- Vključujoč rezultate urinskih trakcev doma, oceno fizične aktivnosti, epizod z vročinskim stanjem, bolečine, nelagodja v trebuhu, otekanja, utrujenostji, prisotnosti v šoli, rednega jemanja zdravil, menstruacijskega cikla pri najstnicah	✓	Vsake 3 mesece
- Iskanje dejavnikov tveganja za sekundarne vzroke (srpasto-celična bolezen, HIV, SLE, hepatitis B, malarija, parvovirus B19)	✓	Po potrebi
- Pred začetkom imunosupresije je potrebno v endemičnih območjih preveriti možnost tuberkuloze	✓	Po potrebi
Fizikalni status		
- Ocena volumskega stanja vključujoč znake edemov (ascites, perikardialni in plevralni izliv), krči, limfadenopatija	✓	Vsake 3 mesece
- Toksičnost zdravil (oči, koža)	✓	Vsake 3 mesece
- Skeletni status	✓	Po potrebi
- Ekstrarenalne značilnosti, kot so dismorfne poteze ali ambivalentno spolovilo	✓	
Nevrološka ocena in standardizirana ocena kognitivnega statusa	✓	Vsako leto ali glede na podatke
Pubertetni status po Tannerju, volumen testisov pri fantih (če so stari več kot 10 let)	✓	Vsako leto
Vitalni parametri: krvni tlak	✓	Vsake 3 mesece , vsako leto 24-urno merjenje krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo, če je možno
Antropometrične meritve ^a :	✓	Vsake 3 mesece (mesečno pri majhnih otrocih)
- Rastne krivulje: višina/dolžina, teža		
- Obseg glave pri mlajših od 2 let		
- Izračun BMI in letne hitrosti rasti		
Cepilni status	✓	Vsako leto ali po potrebi
- Preverite in dpolnite, še posebej za enkapsulirane bakterije – pnevmokok, meningokok in hemofilus influenza, če je možno tudi cepljenje proti noricam		
Družinska anamneza	✓	Vsako leto ali po potrebi
- Ledvične in izven-ledvične manifestacije		
- Sorodstvene vezi		

BIOKEMIJA		
URIN	✓	
Nativni urin (prvi jutranji) ali 24-urni urin: proteini/kreatinin	obvezno	Vsake 3 mesece (pogosteje do remisije)
Analiza urina z oceno hematurije	✓	Vsake 6 do 12 mesecev
Nativni urin: razmerje med kalcijem in kreatininom, nizko molekularna proteinurija (razmerje α_1 -microglobulin/kreatinin)	pogojno	
KRI	✓	Vsake 3 mesece (pogosteje do remisije in v KLB 4.-5. stopnje)
Kompletna krvna slika	obvezno	
Kreatinin, BUN ali urea		
Elektroliti (vključujoč ioniziran kalcij, kalij* in korigiran albumin, če je na voljo)		*vsak dan ali vsak drugi dan, če se uporabljajo visoke doze diuretikov
Serumski albumin, celokupni proteini		
Plinska analiza (HCO_3),		
C-reaktivni protein	✓	Po potrebi (klinična odločitev)
Ocena GFR ^b	✓	Vsake 3 mesece (pogosteje v KLB 4. stopnje)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	Vsako leto (pogosteje pri bolnikih s KLB 3.-5. stopnje)
Lipidni profil (holesterol LDL in HDL, trigliceridi)	✓	Vsako leto ali po potrebi
Koagulogram (protrombinski čas (INR), aPTT, fibrinogen, ATIII), natančno presejanje za trombofilijo pri bolnikih z anamnezo trombotičnih dogodkov, centralnimi venskimi katetri, vztrajajočo proteinurijo v nefrotskemobmočju in/ali pozitivno družinsko anamnezo za trombotične dogodke	✓	Ob diagnozi in nadalje po potrebi, na primer ob relapsu
Ščitnična funkcija (T3, FT4, TSH)	✓	Vsako leto oziroma po potrebi, še posebej pri bolnikih s podaljšano proteinurijo
Immunoglobulin G	✓	Ob ponavljajočih se okužbah
Glukoza/glukoza na tešče	✓	Vsaki 6 mesecev ali po potrebi
HbA1c	✓	Vsako leto li po potrebi
C3, protijedrna protitelesa	✓	Po potrebi
ds-DNA, ENA, ANCA	pogojno	Po potrebi
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, testi za sifilis in HIV	✓	Pred uvedbo prednizolona in po potrebi
Ceplini status s titrom protiteles v krvi	✓	Vsako leto ali po potrebi
GENETIKA		
Sekvenciranje naslednje generacije (NGS)/ sekvenciranje celotnega eksoma (WES)	✓	Razširjeno genetsko testiranje za bolnike s SRNS glede na najdbe (Tabela 3); ob indikaciji sekvenciranje celotnega genoma Če ne prej, pred transplantacijo
NADZOR ZDRAVLJENJA S SPECIFIČNIMI ZDRAVILI		

CsA in takrolimus: najnižja raven zdravila	-	Tedensko med titracijskim obdobjem (4 tedne) nato vsake 3 mesece oziroma po potrebi
MMF: kinetika mikofenolat mofetila (2 uri) ^c	-	AUC po 4 tednih zdravljenja, nato vsake 6–12 mesecev, po potrebi
Rituksimab	-	Število CD19 B celic: osnovno, 1 mesec po prvi dozi, vsake 1–3 mesce dokler se število B celic ne obnovi
Statini: kreatininska kinaza (CK)	-	Če dobiva statine, vsake 6 mesecev
Dolgotrajna glukokortikoidna terapija	- pogojno	Oftalmološki pregled za katarakte in intraokularni pritisk Kostna gostota z DEXA
SLIKOVNE PREISKAVE		
Ultrazvok ledvic: ehogenost in velikost ledvic	✓	Ob prezentaciji (nujno pred ledvično biopsijo)
Ultrazvok trebuha in plevralnih prostorov (ascites, izliv, tromboza)	✓	Po potrebi
Ultrazvok srca (levi ventrikel, izliv)	✓	Vsako leto pri hipertenzivnih bolnikih ali v primeru hudega edema
Rentgenski posnetek pljuč in srca	✓ opcijsko	Če indicirano
Rentgenski posnetek levega zapestja (ocena kostne starosti pri otrocih, starejših od 5 let, mineralizacija)	✓	Vsako leto ali po potrebi
HISTOPATOLOGIJA		
Ledvična biopsija	✓	Glejte tekst: ob diagnozi, in nadalje če indicirano: v primeru nepojasnjene padca eGFR, nepojasnen porast proteinurije, za izključitev ali nadzor CNI nefrotoksičnosti med podaljšanim (> 2 leti) zdravljenjem
PREHRANSKA OCENA		
Prehranski pregled in nasvet dietetika glede vnosa soli, kalija, kalorij in proteinov	✓	Vsake 3 mesece (pogosteje pri majhnih otrocih, bolnikih s KLB 4.–5. stopnje)
OCENA IZVEN-LEDVIČNIH MANIFESTACIJ		
Odvisno od osnovne bolezni in klinično vidnih zunajledvičnih značilnosti:	✓	Ob indikaciji
- <u>MRI možgan</u> (npr. mikrocefalija, psihomotorni zaostanek, mentalni zaostanek, mioklonična epilepsija, ataksija, hipotonija ...)	Ob indikaciji	
- <u>Interdisciplinarna obravnavo:</u> <u>Oftalmologija</u> (npr. mikrokorija, katarakta, glavkom, optična atrofija, keratoconus, makularnih peg, lentikonus, nistagmus)		

Kardiologija (npr. prirojene srčne napake),
Endokrinologija (nedoločljivo spolovilo, zapoznela puberteta, primarna amenoreja, psevdohermafroditizem, sladkorna bolezen),
Dermatologija (npr. bulozna epidermoliza),
Ortopedija (odsotna ali hipoplastična pogačica, spondiloepifizealna displazija),
Imunologija (T-celična imunodeficienca),
Hematologija (trombocitopenija z velikimi trombociti, Döhle telesca),
Audiologija (senzorinevralna izguba sluha)

^a antropometrični podatki morajo biti usklajeni z nacionalnimi ali mednarodnimi standardi (krivulje WHO [20])

^b $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = k \text{ višina (cm)}/\text{kreatinin v plazmi (mg/dl)}$; kjer je k konstanta = 0,413. Pri podhranjenih ali debelih bolnikih se naj uporabijo enačbe, ki temeljijo na uporabi cistatina [21]

^c glede na Gellerman s sod. [22]

ALP, alkalna fosfataza; PTH, paratiroidni hormon; CNI, kalcinevrinski zaviralec; CsA, ciklosporin A; MMF, mikofenolat mofetil

Tabela 3: Priporočeni geni za vključitev v sekvenciranje naslednje generacije pri otroku s SRNS (po [8]).

Gen	Dedovanje	Pristop št.	Bolezen
ACTN4*	AD	NM_004924	Družinski ali sporadični SRNS (ponavadi odrasli)
ADCK4*	AR	NM_024876	SRNS
ALG1	AR	NM_019109	Prirojena motnja glikozilacije
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Pediatrični SRNS
ANLN	AD	NM_018685	FSGS (večinoma odrasli)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	FSGS
ARHGDI1A	AR	NM_001185078	CNS
AVIL	AR	NM_006576.3	SRNS
CD151	AR	NM_004357	NS, pretibialne bulozne lezije kože, sensorinevralna gluhost, obojestranska stenoza lakrimalnih vodov, distrofija nohtov, talasemija minor
CD2AP	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
CFH	AR	NM_000186	MPGN tip II + NS
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Dentova bolezen +/- FSGS +/- hiperkalciurija in nefrolitiza
COL4A3*	AR	NM_000091	Alportova bolezen/FSGS
COL4A4	AR	NM_000092	Alportova bolezen /FSGS
COL4A5*	XR	NM_000495	Alportova bolezen /FSGS
COQ2	AR	NM_015697	Mitochondrijska bolezen/izolirana nefropatija
COQ6	AR	NM_182476	NS ± sensorinevralna gluhost; DMS
CRB2*	AR	NM_173689	SRNS
CUBN	AR	NM_001081	Intermitentna proteinurija v nefrotskem območju ± epilepsija
DGKE*	AR	NM_003647	Hemolitično uremični sindrom, SRNS
DLC1	AR	NM_182643.3	Otroški in odrasli SSNS ter SRNS
E2F3	AD	NM_001949	FSGS + mentalni zaostanek (delecija celotnega gena)
EMP2	AR	NM_001424	SRNS z začetkom v otroštvu in SSNS
FAT1	AR	NM_005245.4	Kombinacija SRNS, tubulne ektazije, hematurije in fakultativno nevroloških odstopanj
FN1	AD?	NM_212482.3	Fibronektinska glomerulopatija
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	NS z zgodnjim začetkom
INF2	AD	NM_022489	Družinski ali sporadični SRNS, s FSGS povezana Charcot-Marie-Tooth nevropatija
ITGA3	AR	NM_002204	Kongenitalna intersticijska pljučna bolezen, nefrotski sindrom, blaga bulozna epidermoliza
ITGB4	AR	NM_000213	Bulozna epidermoliza in atrezija pilorusa + FSGS
ITSN1	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (z MCD/FSGS na biopsiji)
ITSN2	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (z MCD/MPGN na biopsiji)
KANK1	AR	NM_015158	SSNS
KANK2	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± hematurija
KANK4	AR	NM_181712	SRNS + hematurija
KIRREL1	AR	NM_018240.7	SRNS
LAGE3	AR	NM_006014.4	NS s primarno mikrocefalijo

LAMA5	AR	NM_005560.6	Otroški NS
LAMB2*	AR	NM_002292	Piersonov sindrom
LCAT	AR	NM_000229.2	Norumova bolezen
LMNA	AD	NM_170707	Družinska delna lipodistrofija + FSGS
LMX1B*	AD	NM_002316	Sindrom noht-pogačica; tudi FSG brez zunaj-ledvične prizadetosti
MAFB	AD	NM_005461.5	FSGS z Duanovim retrakcijskim sindromom
MAGI2	AR	NM_012301.4	NS +/- nevrološka prizadetost
MMACHC	AR	NM_015506.3	Pomanjkanje kobalamina C, TMA, nefrotski sindrom
MYO1E*	AR	NM_004998	Družinski SRNS
NEU1	AR	NM_000434.4	Nefrosialidoza (sialidoza tipa II + otroški NS)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Nefronoftiza s FSGS in proteinurijo v nefrotskem območju
NPHS1*	AR	NM_004646	CNS/SRNS
NPHS2*	AR	NM_014625	CNS, SRNS
NUP85	AR	NM_024844.5	SRNS
NUP93*	AR	NM_014669	Otroški SRNS
NUP107*	AR	NM_020401	Otroški SRNS
NUP160	AR	NM_015231.2	SRNS
NUP205	AR	NM_015135	Otroški SRNS
NXF5	XR	NM_032946	FSGS s ko-segregacijo srčnega bloka
OCRL*	XR	NM_000276	Dentova bolezen-2, sindrom Lowe ± FSGS ± proteinurija v nefrotskem območju
OSGEP	AR	NM_017807.4	NS s primarno mikrocefalijo
PAX2	AD	NM_003987	FSGS z začetkom v odrasli dobi brez zunaj-ledvičnih manifestacij
PDSS2	AR	NM_020381	Leighov sindrom
PLCe1	AR	NM_016341	CNS/SRNS
PMM2	AR	NM_000303	Prirojena motnja glikozilacije
PODXL*	AD	NM_005397	FSGS
PTPRO	AR	NM_030667	NS
SCARB2	AR	NM_005506	Sindrom akcijskega mioklonusa ter ledvične odpovedi ± izguba sluha
SGPL1	AR	NM_003901.4	Primarna adrenalna insuficienca in SRNS
SMARCAL1	AR	NM_014140	Schimkejeva imunsko-kostna displazija
SYNPO	AD	NM_007286	Sporadični FSGS (mutacije promotora)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	SRNS z zgodnjim začetkom s FSGS
TNS2	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (z MCD/FSGS/DMS na biopsiji)
TP53RK	AR	NM_033550.4	NS s primarno mikrocefalijo
TPRKB	AR	NM_001330389.1	NS s primarno mikrocefalijo
TRPC6*	AD	NM_004621	Družinski in sporadični SRNS (večinoma odrasli)
TTC21B	AR	NM_024753	FSGS s tubulointersticijsko prizadetostjo
WDR73	AR	NM_032856	Sindrom Galloway-Mowat (mikrocefalija in SRNS)
WT1*	AD	NM_024426	Sporadični SRNS (otroci: lahko je povezan z nenormalnim spolovilom); sindroma Denys-Drash in Frasier
XPO5	AR	NM_020750	Otroški SRNS
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Mandibuloakralna displazija s FSGS

MYH9	AD/asoc.	NM_002473	Z MYH9-povezana bolezen; sindroma Epstein in Fechtner
APOL1*	G1, G2 rizična alela	NM_003661	Povečana dovzetnost za FSGS in končno ledvično bolezen pri Afroameričanih, Američanih po poreklu iz špansko govorečih držav in posameznikih afriškega porekla

AD, avtosomno dominanten; AR, avtosomno recesiven; CNS, kongenitalni nefrotski sindrom; DMS, difuzna mezangijska skleroza; ESRD, končna ledvična odpoved; FSGS, fokalna segmentna glomeruloskleroza; MPGN, membranoproliferativni glomerulonefritis; NS, nefrotski sindrom; SDNS, steroidno odvisen nefrotski sindrom; SRNS, steroidno odporen nefrotski sindrom; SSNS, steroidno občutljiv nefrotski sindrom; * geni z verjetno ali znano mutacijo ali rizičnim alelom, v tej kohorti.

Tabela 4: Pogosti stranski učinki in zapleti zdravljenja, ki jih moramo oceniti za nadzor bolnika.

Tip zdravila	Pogost stranski učinek, povezan z zdravilom	Preventiva
Vsa zdravila	Ponavljajoče okužbe (bakterijske, virusne, glivne)	Zadosten, a minimalen odmerek imunosupresivnega zdravila Cepljenje (če je možno)
Glukokortikoidi	Cushingov sindrom Hipertenzija Glukozna intoleranca Zastoj v rasti Zmanjšana mineralna gostota kosti Katarakta, glavkom Vedenjske težave	Previdna uporaba glukokortikoidov Zdravljenje naj ne bo dolgo Uporaba ne-steroidnih učinkovin
CNI Specifični za takrolimus: Specifični za ciklosporin A:	Hipertenzija Nefrotoksičnost Nevrotoksičnost (tremor) Krči v nogah Hipomagneziemija Interakcije z drugimi učinkovinami Glukozna intoleranca in sladkorna bolezen Hipertrihoza Hiperplazija dlesni	Zadosten, a minimalen odmerek imunosupresiva, ki se prilagaja glede na raven v krvi. V primeru hudih stranskih učinkov svetujemo zmanjšanje odmerka.
MMF	Hematologija: - Levkopenija/nevtropenija - Pancitopenija Gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska) Izguba teže Dermatološke težave: - bradavice - kožne neoplazme Nevrološke težave: - glavoboli - parestezije - krči v nogah	Zadosten, a minimalen odmerek imunosupresiva, ki se prilagaja glede na raven v krvi Dodatna zaščita pred soncem/UV žarki
Rituksimab	Specifične okužbe	

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Pneumocystis jirovecii</i> pljučnica - Hepatitis B in fulminantni hepatitis Hipogamaglobulinemija Levkopenija/nevtropenija Pancitopenija Akutne reakcije ob infuziji - angioedem - bronhospazem - urtikarija Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) inducirana z virusom JC 	<p>Profilaksa s kotrimoksazolom</p> <p>Cepljenje proti hepatitisu B</p> <p>Premedikacija</p>
--	---	---

CNI, kalcinevrinski inhibitor; MMF, mikofenolat mofetil.

Zahvala:

Avtorji se za dragocen prispevek zahvaljujejo članom volilnega sveta, ki predstavljajo regionalna združenja IPNE, tj. ESPN: Elena Levtschenko (Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium), Jun Oh (Pediatric Nephrology Department, University Children's Hospital, Hamburg, Germany), Rezan Topaloglu (Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paris, France), Pierre Cochat (Lyon, France); 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 (Department of Pediatrics, University of Tokyo, Japan), Riku Hamada (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan), Hiroshi Kaito (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, USA), Rasheed Gbadegesin (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, Brazil), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Felix (University of Puerto Rico - Medical School, San Juan,

Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (University of Nairobi, Nairobi, Kenya), Pepe Ekulu (University Hospital of Kinshasa, Kinshasa, DR Congo), Mignon McCulloch (Red Cross Children's Hospital, Cape Town, South Africa); AsPNA: Arvind Bagga (Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India), Shen Qian (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China), Khalid Alhasan (King Saud University, Pediatric Department, Riyadh, Saudi Arabia).

Avtorji bi se prav tako radi zahvalili predstavnikom bolnikov, ki so delovali kot zunanji strokovnjaki: Chandana Guha (Research Assistant and Patient Partner, Centre for Kidney Research, 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 (Director and fundraising coordinator of patient organization 'Nephrotic syndrome Trust'(NeST), UK.

Avtorji bi se radi zahvalili tudi Stefanie Steinmann (prehranska terapevtka, Children's hospital, Hannover Medical School, Germany), ki je delovala kot zunanja strokovnjakinja in o rokopisu razpravljala v nemški delovni skupini za prehrano otrok z ledvično boleznijo.

Informacije o financiranju: Financiranje je preko odprtega dostopa zagotovil projekt DEAL. To pobudo je sprožilo, organiziralo in financiralo Mednarodno združenje za otroško nefrologijo in je vključevala stroške potovanja in nastanitve za člane vodilne skupine. Financer ni imel vpliva na vsebino smernic.

Skladnost z etičnimi standardi

Konflikt interesov

D. H. je prejel raziskovalno štipendijo Kyowa Kirin in Amgen, ter honorarje kot predavatelj in/ali svetovalec s strani podjetij Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon in Chiesi.

O. B. je prejel honorarje kot predavatelj in/ali svetovalec s strani podjetij Amgen, Chiesi, Novartis in Octapharma. Navedena podjetja niso povezana s temo teh smernic. Preostali avtorji ne navajajo konflikta interesov.

Odprt dostop

Ta članek je licenciran pod Creative Commons Attribution 4,0 Licence, ki dovoljuje uporabo, delitev, prilagoditev, distribucijo in reprodukcijo v katerem koli mediju ali formatu, dokler priznava ustrezne kredite originalnim avtorjem in viru, omogoči povezavo do licence Creative Commons in označi, če so bile narejene spremembe. Slike ali materiali tretjih strank so vključeni v licenco članka pri Creative Commons, razen če je v materialu navedeno drugače. Če material ni vključen v licenco članka pri Creative Commons in če nameravana uporaba po zakonski ureditvi ni dovoljena ali presega dovoljeno uporabo, je potrebno dovoljenje pridobiti direktno od imetnika avtorskih pravic. Za pregled kopije licence, poglej <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatura:

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, Salvati 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. *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, Beisert 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, Bakkaloglu 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 foscipril 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, Diomedi-Camassee 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, Levchenko 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.atherosclerosissup.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. *Pediatric Nephrology*. 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, Hakroush S, Maiguel 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, Shheikhvatan 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 frusemide 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.jcrrc.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. Gorensen 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, Mancia 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, Mancia 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, Bhaduria 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/ptr.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, Brynner 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, Aniot 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. Fencil 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, Thaiss F, Stahl RA (2007) Immunoabsorption 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, Maignon 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