



GERMAN TRANSLATION

of


“IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome”

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



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

Agnes Trautmann¹ · Olivia Boyer² · Elisabeth Hodson³ · Arvind Bagga⁴ · Debbie S. Gipson⁵ · Susan Samuel⁶ · Jack Wetzels⁷ · Khalid Alhasan⁸ · Sushmita Banerjee⁹ · Rajendra Bhimma¹⁰ · Melvin Bonilla-Felix¹¹ · Francisco Cano¹² · Martin Christian¹³ · Deirdre Hahn¹⁴ · Hee Gyung Kang¹⁵ · Koichi Nakanishi¹⁶ · Hesham Safouh¹⁷ · Howard Trachtman¹⁸ · Hong Xu¹⁹ · Wendy Cook²⁰ · Marina Vivarelli²¹ · Dieter Haffner²²  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 15 June 2022 / Revised: 3 August 2022 / Accepted: 22 August 2022
© The Author(s) 2022

Responsible translator:

Dr. Agnes Trautmann, Heidelberg, Germany

Prof. Dr. Dieter Haffner, Hannover, Germany

Date of translation: May 2023

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

Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, Wetzels J, Alhasan K, Banerjee S, Bhimma R, Bonilla-Felix M, Cano F, Christian M, Hahn D, Kang HG, Nakanishi K, Safouh H, Trachtman H, Xu H, Cook W, Vivarelli M, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023 Mar;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36269406; PMCID: PMC9589698.

IPNA-Empfehlungen für die klinische Praxis zur Diagnose und Behandlung von Kindern mit steroidsensitivem nephrotischem Syndrom

Agnes Trautmann^{1*}, Olivia Boyer^{2*}, Elisabeth Hodson³, Arvind Bagga⁴, Debbie S. Gipson⁵, Susan Samuel⁶, Jack Wetzels⁷, Khalid Alhasan⁸, Sushmita Banerjee⁹, Rajendra Bhimma¹⁰, Melvin Bonilla-Felix¹¹, Francisco Cano¹², Martin Christian¹³, Deirdre Hahn¹⁴, Hee Gyung Kang¹⁵, Koichi Nakanishi¹⁶, Hesham Safouh¹⁷, Howard Trachtman¹⁸, Hong Xu¹⁹, Wendy Cook²⁰, Marina Vivarelli^{21*}, Dieter Haffner^{22*}

im Namen der *International Pediatric Nephrology Association (IPNA)*

*Diese Autoren haben gleichermaßen beigetragen und sollten daher als Co-Erst- und Co-Letzt-Autoren genannt werden.

Affiliations:

¹ Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Germany

² Department of Pediatric Nephrology, Reference Center for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children and Adults, Imagine Institute, Paris University, Necker Children's Hospital, APHP, Paris, France

³ Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

⁴ Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

⁵ Department of Pediatrics, Division of Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor MI, USA

⁶ Section of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital Research Institute, University of Calgary, Canada

⁷ Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁸ Pediatric Department, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

⁹ Department of Pediatric Nephrology, Institute of Child Health, Kolkata, India

¹⁰ University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

¹¹ Department of Pediatrics, University of Puerto Rico-Medical Sciences Campus, San Juan, Puerto Rico

¹² Department of Pediatric Nephrology, Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, University of Chile, Santiago, Chile

¹³ Children's Kidney Unit, Nottingham Children's Hospital, Nottingham, United Kingdom

¹⁴ Division of Pediatric Nephrology, Department of Paediatrics, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

¹⁵ Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital & Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁶ Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

¹⁷ Pediatric Nephrology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt

¹⁸ University of Michigan, Department of Pediatrics, Division of Nephrology, Ann Arbor MI, USA

¹⁹ Department of Nephrology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China

²⁰ Nephrotic Syndrome Trust (NeST), Somerset, UK

²¹ Division of Nephrology and Dialysis, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Pediatric Hospital IRCCS, Rome, Italy

²² Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover and Center for Rare Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Schlüsselwörter: Steroid-sensitives nephrotisches Syndrom - SSNS - Kinder – Häufig rezidivierendes nephrotisches Syndrom - Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom - Steroidtoxizität - Pädiatrie - Immunsuppressive Behandlung

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Dieter Haffner

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselkrankheiten

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

Trautmann A et al. *Pediatr Nephrol.* 2023 Mar;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36269406

30625 Hannover, Deutschland
Telefon: +49 511 532 3212
Fax: +49 511 532 3911
E-Mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das idiopathische nephrotische Syndrom ist die häufigste glomeruläre Erkrankung in der Pädiatrie und betrifft weltweit zwischen 1,15 und 16,9 pro 100.000 Kinder pro Jahr. Es ist gekennzeichnet durch eine massive Proteinurie, Hypoalbuminämie und/oder begleitende Ödeme. Bei etwa 85-90 % der Patienten kommt es innerhalb von 4-6 Wochen nach dem Start der Behandlung mit Glukokortikoiden zu einer vollständigen Remission der Proteinurie, so dass sie ein steroidsensibles nephrotisches Syndrom (SSNS) aufweisen. Von den steroidsensiblen Patienten erleiden 70-80 % mindestens ein Rezidiv während der Nachbeobachtung, und bis zu 50 % dieser Patienten entwickeln häufige Rezidive oder werden abhängig von Glukokortikoiden, um die Remission aufrechtzuerhalten. Die Dosis und Dauer der Steroidbehandlung zur Verlängerung der Zeitspanne zwischen den Rezidiven ist nach wie vor umstritten, und die Patienten leiden nach wie vor häufig an steroidbedingter Morbidität. Im klinischen Alltag werden verschiedene steroidsparende immunsuppressive Medikamente eingesetzt; allerdings gibt es in der internationalen Praxis deutliche Unterschiede bei der Auswahl dieser Medikamente und dem Zeitpunkt ihrer Einführung im Verlauf der Erkrankung. Daher werden internationale, evidenzbasierte Empfehlungen für die therapeutische Entscheidungsfindung benötigt, um Unterschiede in der Behandlung des nephrotischen Syndroms zu minimieren. Die *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) berief ein Expertenteam bestehend aus pädiatrischen Nephrologen, einem Erwachsenen-Nephrologen und einem Patientenvertreter, um umfassende Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von SSNS bei Kindern zu erarbeiten. Nach einer systematischen Literaturrecherche zu 12 klinisch relevanten *PICO*-Fragen (*Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome*/ Patient oder betroffene Population, Intervention, Vergleichsgruppe, Ergebnis) wurden Empfehlungen formuliert und auf mehreren virtuellen Konsenssitzungen evaluiert und nach vorliegender Evidenz graduell bewertet. Es wurden neue Definitionen für Behandlungsergebnisse, die bei der Umstellung der medikamentösen Therapiestrategie helfen sollen, entwickelt sowie Empfehlungen für wichtige Forschungsfragen formuliert.

EINLEITUNG

Das idiopathische nephrotische Syndrom (INS), das durch massive Proteinurie, Hypoalbuminämie und/oder begleitende Ödeme gekennzeichnet ist, ist die häufigste glomeruläre Erkrankung bei Kindern. Die Inzidenz liegt zwischen 1,15 und 16,9 pro 100.000 Kinder und variiert je nach ethnischer Zugehörigkeit und Region [1, 2]. Bis zur Einführung der Glukokortikoide als wirksame Behandlung zum Erreichen einer Remission in den 1950er Jahren war das nephrotische Syndrom (NS) im Kindesalter mit einer hohen Sterblichkeit (ca. 40 %) aufgrund von akutem Nierenversagen (AKI), chronischen Nierenerkrankungen (CKD), systemischen Infektionen und thromboembolischen Ereignissen verbunden. Bei der Mehrheit der betroffenen Kinder (ca. 85 %) kommt es unter täglicher Prednisolon/Prednison (PDN)-Behandlung innerhalb von 4-6 Wochen zu einer vollständigen Remission der Proteinurie. Es liegt dann ein steroid-sensitives NS (SSNS) vor. Allerdings erleiden etwa 70-80 % der Kinder im Verlauf mindestens ein Rezidiv. Etwa 50% der Kinder entwickeln häufige Rezidive (*frequent relapsing nephrotic syndrome*, FRNS) oder eine Steroidabhängigkeit (*steroid-dependent nephrotic syndrome*, SDNS) [1, 3-5]. Ein SSNS im Kindesalter kann sich nach der Pubertät spontan zurückbilden, aber 10-30% der Patienten haben bis ins junge Erwachsenenalter einen schubförmigen Verlauf [6-8]. Nierenbiopsien werden bei Kindern mit SSNS nicht routinemäßig durchgeführt, da sie nur einen begrenzten prognostischen oder klinischen Nutzen haben. Wenn eine Biopsie durchgeführt wird, lautet die häufigste Diagnose *Minimal Change Disease* (MCD), die entweder minimale Veränderungen, d. h. eine Verkleinerung des Podozytenfußfortsatzes, oder eine leichte Mesangialproliferation mit IgM-Ablagerungen zeigt, oder seltener eine fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) [9].

Die Behandlung des rezidivierenden SSNS stellt eine große Herausforderung dar. Die lange und/oder häufige Anwendung von hochdosierten Steroiden ist mit Steroidtoxizität und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden [10]. Es stehen mehrere steroidsparende Medikamente zur Verfügung, die jedoch ebenfalls mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein können [11-14]. Das langfristige Ziel der Behandlung des NS ist eine Rezidivfreiheit, eine Minimierung von Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Es gibt bislang keine internationalen, evidenzbasierten, systematisch entwickelten Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von Kindern mit SSNS, mit Ausnahme einer fokussierten Stellungnahme der KDIGO [15]. Daher hat die *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) im Oktober 2019 eine Arbeitsgruppe einberufen, um klinische Praxisempfehlungen (*Clinical Practice Recommendations, CPRs*) für die Diagnose und das Management von Kindern mit SSNS zu entwickeln. Diese Leitlinie bietet evidenzbasierte Empfehlungen sowie einen pragmatischen Ansatz für das Management des SSNS. Es werden neue, von früheren Definitionen, z. B. von der KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), abweichende Definitionen mit dem Ziel vorgestellt, Änderungen der medikamentösen Therapiestrategie zu unterstützen, um die Häufigkeit von Rezidiven und Medikamententoxizität zu minimieren. Außerdem werden Empfehlungen für künftige Studien bei Kindern mit INS präsentiert.

METHODEN

Überblick über das Leitlinienprojekt

Zur Erstellung der Leitlinie folgten wir dem *RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare) Statement* für Praxisleitlinien [16]. Es wurden drei Gruppen einberufen: eine zentrale Kerngruppe aus Experten, die die Leitlinie erstellten, eine externe Expertengruppe und ein Abstimmungsgremium. Die Kerngruppe bestand aus 16 Mitgliedern der IPNA, darunter pädiatrische Nephrologen und Epidemiologen, ein Erwachsenen-Nephrologe und ein Patientenvertreter. Die individuellen Fachkenntnisse und Zuständigkeiten der Mitglieder der Kerngruppe sind in der ergänzenden Tabelle S1 aufgeführt. Der externen Expertengruppe gehörten drei Patientenvertreter, ein Allgemeinpädiater, zwei pädiatrische Endokrinologen, zwei Experten für Transition und drei Ernährungsberater an. Die Patientenvertreter diskutierten das von den Mitgliedern der Kerngruppe vorgelegte Manuskript in ihren lokalen Patienten- und Familienvereinigungen. Entsprechende Vorschläge wurden dann in das Manuskript eingearbeitet. Dem Abstimmungsgremium gehörten 32 pädiatrische Nephrologen an, darunter 3 bis 7 Vertreter jeder *IPNA-Regional Society* mit besonderen Fachkenntnissen in der Behandlung von SSNS bei Kindern. Die Mitglieder des Abstimmungsgremiums wurden mittels eines elektronischen Fragebogens gebeten, den Grad ihrer Zustimmung auf einer 5-Punkte-Skala (stimme überhaupt nicht zu, stimme nicht zu, stimme weder dagegen noch zu, stimme zu, stimme voll zu) anzugeben (Delphi-Methode). Bei Themen, bei denen ein Konsens von 70 % nicht erreicht wurde, wurden die Empfehlungen von der Kerngruppe neu bewertet und modifiziert und dann erneut vom Abstimmungsgremium überprüft, bis ein Konsens von > 70% erreicht wurde.

Erarbeitung der PICO-Fragen

Wir entwickelten die PICO-Fragen (*Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome*) wie folgt [17]: *Population*: Kinder (> 3 Monate und < 18 Jahre) mit SSNS; *Intervention and Comparators*: Behandlung im Vergleich zu keiner Behandlung, zu einer anderen Behandlung oder zu Placebo; *Outcomes*: Empfehlungen für die Behandlung und Nachsorge von Kindern mit SSNS (einschließlich der Wirksamkeit von Medikamenten zum Erreichen einer Remission und deren Nebenwirkungen). Die Definitionen des nephrotischen Syndroms wurden überprüft, und es wurden neue Definitionen für die Beurteilbarkeit der Therapieeffizienz entwickelt.

Literaturrecherche

Die Datenbank PubMed wurde nach passenden englischsprachigen Studien bei Menschen durchsucht, die bis zum 11. Januar 2022 veröffentlicht worden waren. Alle systematischen Übersichten über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Behandlung des SSNS bei Kindern, prospektive unkontrollierte Studien, Beobachtungsstudien und Registerstudien zur Diagnose und Behandlung von Kindern mit SSNS wurden als Basis zur Leitlinienerstellung verwendet. Soweit möglich, wurden *Risk Ratios* (RR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) aus zwei systematischen, 2020 aktualisierten Cochrane-Übersichtsarbeiten zitiert, in denen RCTs von Interventionen bei SSNS im Kindesalter bewertet wurden [10, 12]. Weitere Einzelheiten und eine Zusammenfassung der für diese CPR verwendeten Publikationen finden sich im Zusatzmaterial (Supplementary Tables S2-S10).

Bewertungssystem (*Grading system*)

Für die Bewertung der eingeschlossenen Studien folgten wir dem System der *American Academy of Pediatrics* [18] (Abb. 1; [18]). Die Qualität der Evidenz wurde als hoch (A), mäßig (B), niedrig (C), sehr niedrig (D) oder nicht anwendbar (X) eingestuft. Letzteres bezieht sich auf Ausnahmesituationen, in denen validierende Studien nicht durchgeführt werden können, da der Nutzen oder Schaden eindeutig überwiegt. Dieser Buchstabe X wurde verwendet, um Kontraindikationen für therapeutische Maßnahmen und Sicherheitsparameter zu bewerten. Die Stärke einer Empfehlung wurde als stark, mäßig, schwach oder mit Ermessensspielraum (wenn keine Empfehlung ausgesprochen werden kann) eingestuft.

EMPFEHLUNGEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS (*Clinical practice recommendations*)

Definitionen und diagnostische Abklärung

Definitionen

- Wir empfehlen die Verwendung der in Tabelle 1 aufgeführten Definitionen für die Diagnose und Behandlung von Kindern mit SSNS (Grad X, moderate Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Die in dieser Leitlinie vorgestellten Definitionen stimmen mit den zuvor veröffentlichten IPNA-Empfehlungen für die klinische Praxis zur Diagnose und Behandlung von Kindern mit steroidresistentem nephrotischem Syndrom (SRNS) [19] und der KDIGO-Leitlinie 2021 für das Management von glomerulären Erkrankungen [15, 20] überein. Darüber hinaus werden neue Definitionen für Behandlungsergebnisse bereitgestellt, die bei der Umstellung der Therapiestrategie helfen sollen, z. B. bei der Einführung von steroidsparenden Medikamenten. Es ist zu beachten, dass Patienten mit spätem Therapieansprechen, d.h. dem Erreichen einer Remission zwischen 4 und 6 Wochen nach Start der PDN-Therapie, als "SSNS-Late Responder" definiert werden und wie SSNS behandelt werden sollten. Es ist jedoch potentiell mit einem schwereren Verlauf zu rechnen.

Die vorgeschlagene Definition des häufig rezidivierenden nephrotischen Syndroms (*frequent relapsing NS, FRNS*) unterscheidet sich von früheren Definitionen, einschließlich derjenigen der KDIGO. Die Exposition mit PDN bei der ersten Episode des SSNS beläuft sich normalerweise auf ~115 mg/kg. Bei jedem Rezidiv erhöht sich die Exposition um weitere ~40-45 mg/kg; drei Rezidive würden eine Exposition von 120-130 mg/kg, vier Rezidive von 160 mg/kg in 12 Monaten bedeuten. Ein Kind mit 4 Rezidiven in einem Jahr wäre also ~0,5 mg/kg/Tag PDN ausgesetzt, was im Hinblick auf das mögliche Steroidtoxizitätsrisiko nicht akzeptabel ist. Daher schlagen wir vor, die Definition von FRNS dahingehend zu ändern, dass Kinder mit 2 oder mehr Rezidiven in den ersten 6 Monaten oder 3 oder mehr Rezidiven in einem beliebigen 12-Monats-Zeitraum einbezogen werden. Die Definition des FRNS als Krankheitsklassifikation dient als klinischer Indikator dafür, dass die Behandlungsstrategien von einer reaktiven Ad-hoc-Therapie auf eine präventive oder proaktive Therapie umgestellt werden sollten, um Rezidive und Steroidtoxizität zu verringern. In Anbetracht des Spektrums steroidbedingter Nebenwirkungen, der Angst von Patienten/ Familien vor Rezidiven, und der Präferenzen der Patienten/Familien für eine Minimierung der Steroidtherapie, gibt es zwei Gründe für die Änderung der Definition des FRNS. Erstens fördert die neue Definition des FRNS eine Diskussion und Auswahl der Therapie für Patienten mit FRNS, die die Präferenzen von Patienten und Angehörigen berücksichtigt. Zweitens reflektiert die neue Definition, dass viele pädiatrische nephrologische Zentren auf der ganzen Welt diesen Schwellenwert bereits im klinischen Alltag zur Steroidminimierung anwenden.

Hinsichtlich des steroidabhängigen nephrotischen Syndroms (*steroid-dependent NS, SDNS*) wurde der Wortlaut der Definition feiner abgestimmt. Der Begriff "empfohlene PDN" wurde hinzugefügt, um eine einheitliche Steroidbehandlung bei allen Kindern mit NS sowohl im Rezidiv als auch in der Remission zu fördern. Außerdem soll der Begriff "PDN für die erste Episode oder Rezidiv" klarstellen, dass Patienten, die während oder 14 Tage nach einer niedrigdosierten Erhaltungstherapie mit PDN ein Rezidiv erleiden, nicht steroidabhängig

sind. Nur ein Rezidiv während oder innerhalb von 14 Tagen nach dem Absetzen der hochdosierten PDN (d. h. 2 mg/kg pro Tag oder 1,5 mg/kg an alternierenden Tagen) fällt unter diese Definition.

Für die Definition der Hypoalbuminämie wird normalerweise ein *Cut-off*-Wert von 30 g/L verwendet. Allerdings gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den Serumalbumin-Bestimmungsmethoden in verschiedenen Laboren. In der KDIGO-Leitlinie 2021 heißt es: "Laborspezifische Werte: Serumalbumin sollte durch Bromkresolviolett (BCP; kolorimetrisch), Kapillarelektrophorese (CE) oder immunonephelometrische (iMN) Methoden gemessen werden. Bromkresolgrün-Methoden (BCG) können zu falsch hohen Ergebnissen führen" [20]. Die mit der BCG-Methode gemessenen Serumalbuminwerte sind um etwa 5,5 g/l höher als die mit der BCP-, CE- oder iMN-Methode gemessenen Werte [21]. Somit variiert die Definition des Grades der Hypoalbuminämie, die für die Diagnose eines NS erforderlich ist, je nach der für die Quantifizierung der Serumalbumin-Konzentration verwendeten Methode. Die Verzerrung zwischen verschiedenen Serumalbumin-Bestimmungsmethoden kann die klinische Entscheidungsfindung beeinflussen [22]. Solange jedoch eine bestimmte Methode auf der Grundlage der lokalen Laborpraxis konsistent verwendet wird, können Veränderungen der seriellen Albuminkonzentration im Laufe der Zeit überwacht werden.

Für die Beurteilung eines möglicherweise eingeschränkten Wachstums schlagen wir vor, die empfohlene Definition für Kinder mit CKD zu verwenden, d.h. Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile und/oder Körperhöhe < 3. Perzentile [23]. Die Wachstumsgeschwindigkeit sollte auf der Grundlage eines Beobachtungszeitraums von mindestens 6 Monaten berechnet werden. Wir schlagen außerdem vor, alters- und geschlechtsangepasste Body-Mass-Index (BMI) Referenzwerte zu verwenden, um Übergewicht (25-30 kg/m²) oder Fettleibigkeit (≥ 30 kg/m²) zu definieren, wie von der *International Obesity Taskforce* [24] empfohlen. Für alle anthropometrischen Analysen sollten die nationalen Referenzwerte oder, falls nicht verfügbar, die Standards der Weltgesundheitsorganisation (*world health organization*, WHO) verwendet werden (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>).

Klinische Beurteilung

- Wir empfehlen bei allen Kindern mit schwerkraftabhängigen Ödemen eine diagnostische Aufarbeitung hinsichtlich eines nephrotischen Syndroms (NS) (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen zur Beurteilung der Proteinurie die Verwendung eines Mittelstrahlurins, vorzugsweise der erste Morgenurin, oder alternativ einen 24-Stunden-Urin (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen vor Einleitung einer Behandlung für die erste Episode des nephrotischen Syndroms, das Ausmass der grossen Proteinurie im Urinteststreifen mindestens einmal durch Quantifizierung zu bestätigen (Grad B, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Periorbitale Ödeme sind das führende klinische Zeichen für ein NS bei Kindern mit einer typischen klinischen Präsentation. Diese können anfänglich asymmetrisch auftreten und werden häufig als Allergie fehldiagnostiziert. Die Ödeme sind schwerkraftabhängig und sind

in aufrechter Position auf die unteren Extremitäten und in liegender Position auf die Augenlider und den dorsalen Teil des Körpers begrenzt. Die Ödeme sind schmerzlos, weich und eindrückbar; Abdrücke von Kleidung oder Fingerdruck können sichtbar sein. Es können sich am ganzen Körper generalisierte massive Ödeme (Anasarka) mit Aszites sowie Pleura- und Perikardergüssen entwickeln. Es wird bereits versucht, die subjektive klinische Beurteilung der Ödeme zu objektivieren und zu standardisieren. Ein NS kann sich auch als erstes mit möglichen Komplikationen des NS manifestieren (z. B. Bauchschmerzen bei schwerer Hypovolämie, Aszites, Peritonitis oder Lungenentzündung, Dyspnoe als Folge von Pleuraerguss, Aszites, Lungenentzündung oder Lungenembolie).

Differentialdiagnostisch sollten extrarenale Ursachen von Ödemen in Betracht gezogen werden, einschließlich hepatischer Ursachen (Leberzellinsuffizienz, Zirrhose, Budd-Chiari-Syndrom), gastrointestinaler Ursachen (exsudative Enteropathie, Zöliakie, Lymphangiektasie), schwerer Unterernährung, Herzinsuffizienz, hereditärem angioneurotischem Ödem, Kapillarlecksyndrom und Schilddrüsenanomalien.

Der diagnostische Laborbefund bei Kindern mit NS ist eine große Proteinurie (Tabelle 1), definiert durch 3+ im Albustix-Teststreifen des Urinstatus, ein Urin-Protein-/Kreatinin-Quotient (UPCR) ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) oder eine Proteinurie > 40 mg/m²/h oder ≥ 1000 mg/m²/Tag in einer 24-Stunden-Urinprobe (Tabelle 1). Die Verwendung eines Mittelstrahlurins ist dem 24-Stunden-Urin zur Vermeidung von Probenahme Fehlern und wegen der ausgezeichneten Korrelation mit der 24-Stunden-Urinproteinausscheidung vorzuziehen [25]. Obwohl die Urin-teststreifenanalyse für das Screening und die häusliche Überwachung nützlich ist, empfehlen wir, die große Proteinurie mindestens einmal zu quantifizieren und zu bestätigen, entweder mit einem Mittelstrahlurin (wenn möglich beim ersten morgendlichen Wasserlassen) oder durch eine 24-Stunden-Urin-Probe, bevor eine Behandlung für die erste Episode des NS eingeleitet wird. Morgenurinproben helfen bei der Diagnose von Rezidiven im Verlauf, da so eine orthostatische Proteinurie ausgeschlossen wird [25, 26]. Typische semiquantitative Urin-teststreifen-Ergebnisse sind in der ergänzenden Tabelle S11 aufgeführt. Der UPCr wird bevorzugt bei SSNS verwendet. Der Urin-Albumin-/Kreatinin-Quotient ist zwar spezifischer, aber bei großer Proteinurie weniger relevant ist. Ausserdem gibt es für den Urin-Albumin-/Kreatinin-Quotienten bislang noch keine allgemein anerkannten Referenzwertbereiche für die Definition einer großen Proteinurie.

Initiale diagnostische Aufarbeitung

- Wir empfehlen, dass Kinder, die sich mit NS vorstellen, einer diagnostischen Aufarbeitung unterzogen werden, wie sie in Abb. 2 und Tabelle 2 dargestellt ist (in der Tabelle sind die Grade angegeben).
- Wir empfehlen keine routinemäßige Nierenbiopsie und kein genetisches Screening bei der anfänglichen diagnostischen Abklärung von Kindern mit NS, die typische Merkmale aufweisen und >1 Jahr alt sind (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, ein genetisches Screening für Podozytopathien und/oder eine Nierenbiopsie bei NS mit kindlichem Beginn (Alter 3-12 Monate) in Betracht zu ziehen (Grad B, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Syndromales und familiäres NS

Eine körperliche Untersuchung auf extrarenale Merkmale, die auf eine genetische Erkrankung hindeuten, wird empfohlen (Tabelle 2). Bei Patienten mit extrarenalen Merkmalen, die auf ein monogenes SRNS hindeuten, sollte in erster Linie eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Die Diagnostik bei Patienten mit kongenitalem NS (Alter < 3 Monate) sollte gemäß den jüngsten Empfehlungen für die klinische Praxis durchgeführt werden [27, 28]. Nach der Neugeborenenperiode sollte bei positiver Familienanamnese für SSNS eine PDN-Therapie gemäß dieser SSNS-Leitlinie begonnen werden. Wenn die Familienanamnese positiv für eine monogene Ursache des SRNS ist, empfehlen wir eine primäre genetische Analyse.

Auswirkungen von typischem Erscheinungsbild und Alter

Bei Kindern ist ein NS mit Beginn im Alter von über 1 Jahr und typischem Erscheinungsbild am häufigsten ein SSNS in Verbindung mit einer MCD. Die Wahrscheinlichkeit einer MCD ist im Alter zwischen 2 und 7 Jahren am höchsten und nimmt danach ab [9, 29]. Eine Nierenbiopsie ermöglicht den Ausschluss von Differentialdiagnosen (z. B. membranöse Nephropathie) und die Bestätigung einer primären Podozytopathie (MCD, FSGS oder diffuse Mesangiosklerose (DMS)). Der Befund einer DMS oder membranösen Nephropathie hat therapeutische Auswirkungen, da diese Entitäten mit spezifischen Protokollen behandelt werden (membranöse Nephropathie) oder eine genetische Untersuchung erfordern können (DMS). Darüber hinaus ermöglicht sie den Nachweis und die Einstufung von tubulärer Atrophie, interstitieller Fibrose und Glomerulosklerose als prognostische Marker [9].

Es gibt jedoch nicht genügend Beweise, um eine eindeutige Altersgrenze festzulegen, ab der die Wahrscheinlichkeit für eine Nicht-MCD-Pathologie (z. B. membranöse Nephropathie) und damit die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie bei Kindern mit NS hoch genug ist. Wir schlagen daher vor, dass die Entscheidung über die Durchführung einer Nierenbiopsie bei älteren Kindern (>12 Jahre) individuell und von Fall zu Fall getroffen werden sollte. Zu den atypischen Merkmalen, die eine Nierenbiopsie erforderlich machen, gehören eine makroskopische Hämaturie, erniedrigte C3-Werte, anhaltender Bluthochdruck, eine eingeschränkte Nierenfunktion, die nicht Hypovolämie-bedingt ist, Arthritis und/oder Hautausschlag oder andere extrarenale Befunde, die auf eine Glomerulonephritis hindeuten. Wir empfehlen außerdem eine Nierenbiopsie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom und persistierender mikroskopischer Hämaturie in Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Inzidenz glomerulärer Erkrankungen wie der IgA-Nephropathie in Ostasien. Um unnötige Nierenbiopsien zu vermeiden, kann in der klinischen Praxis der Nachweis von mehr als 30 Erythrozyten/HPF im frischen Urin als Kriterium für die Durchführung einer Nierenbiopsie verwendet werden [30].

Beginn des NS im Kindesalter

Etwa 50 % der Kinder mit NS im Säuglingsalter (3-12 Monate) haben eine genetische Ursache für NS, die in der Regel nicht auf eine PDN-Behandlung anspricht [31, 32]. Der Nachweis von DMS in der Nierenbiopsie deutet auf einen zugrunde liegenden genetischen Defekt hin, d. h. auf pathogene Varianten in den Genen *WT1*, *PLCE1* oder *PDSS2* [33-36]. Daher empfehlen wir bei NS im Kindesalter ohne extrarenale Manifestationen eine von drei Strategien (Abbildung 2): i) primäre genetische Untersuchung, wenn die Ergebnisse schnell verfügbar sind und Start mit einer Standard-PDN-Behandlung, wenn das genetische

Screening negativ ist; ii) primäre Nierenbiopsie, gefolgt von einer Standard-PDN-Behandlung im Falle von MCD und FSGS; genetische Analyse im Falle von DMS und Start einer spezifischen Behandlung im Falle anderer zugrundeliegender Histopathologien; iii) Beginn einer Standard-PDN-Behandlung und dann Einleitung einer genetischen Untersuchung und Durchführung einer Nierenbiopsie im Falle von SRNS.

Indikationen für die Überweisung an einen pädiatrischen Nephrologen

- Wir empfehlen die Überweisung an einen pädiatrischen Nephrologen bei:
 - Atypischen Merkmalen, die nicht mit einem idiopathischen NS übereinstimmen
 - Positiver Familienanamnese für NS
 - Kongenitalem oder infantilem Beginn des NS
 - Alter bei Auftreten von NS über 12 Jahre
 - Sekundärem NS
 - SRNS
 - spätem Ansprechen des SSNS auf PDN (*Late responder*, nach > 4-6 Wochen)
 - FRNS oder SDNS
 - Patienten mit SSNS und Medikamententoxizitäten oder komplizierten Rückfällen (Grad X, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Das SSNS verläuft bei den meisten Kindern chronisch. Idealerweise sollten alle Kinder mit SSNS von Anfang an von einem pädiatrischen Nephrologen selbst oder in Zusammenarbeit mit diesen betreut werden. In einigen Ländern ist es aufgrund des Mangels an pädiatrischen Nephrologen oder der Entfernung zu tertiären Referenzzentren erforderlich, dass Allgemeinpädiater die Hauptverantwortung für die Behandlung übernehmen [37].

Primäre immunsuppressive Behandlung des idiopathischen NS

Dosierung, Dauer und Dosierungsstrategie von PDN bei der ersten Episode von NS

- Wir empfehlen nach Abschluss der initialen diagnostischen Abklärung eines Kindes mit nephrotischem Syndrom (siehe oben) und der Entscheidung des Therapiestarts mit PDN für die erste Episode des NS, dass Säuglinge > 3 Monate und Kinder oder Jugendliche (1-18 Jahre) mit ihrer ersten Episode von idiopathischem NS täglich PDN erhalten sollten, und zwar entweder
 - 4 Wochen lang 60 mg/m² oder 2 mg/kg (Höchstdosis 60 mg/Tag), gefolgt von einer PDN-Dosis von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstdosis 40 mg an alternierenden Tagen) für 4 Wochen, oder
 - 6 Wochen mit 60 mg/m² oder 2 mg/kg (Höchstdosis 60 mg/Tag), gefolgt von einer PDN-Dosis von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstdosis 40 mg an alternierenden Tagen) für 6 Wochen (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen die einmalige morgendliche Verabreichung von oralem PDN für die Behandlung der ersten Episode und der nachfolgenden Rezidive (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen kein Reduktionsschema während der alternierenden Tagesdosis (Grad A, starke Empfehlung).

- Wir schlagen vor, dass die PDN-Dosis entweder auf Basis des Körpergewichts oder der Körperoberfläche (jeweils mit dem geschätzten Trockengewichts des Kindes) berechnet werden sollte (Grad B, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Glukokortikoide sind in der Behandlung des INS weit verbreitet, und ihre Wirksamkeit ist bei Kindern im Alter von mehr als 1 Jahr mit einem typischen Erscheinungsbild gut belegt. Bei Kindern, die bei Beginn der Erkrankung zwischen 3 und 12 Monaten alt sind, gibt es keinen evidenzbasierten, eindeutigen Behandlungsansatz. Der Behandlungsansatz sollte die Verfügbarkeit von zeitnahen genetischen Untersuchungen berücksichtigen. Bei Fehlen von extrarenalen Auffälligkeiten kann entweder einem genetischen Screening, einer Nierenbiopsie oder dem Beginn einer PDN-Behandlung und der Beurteilung des Therapieansprechens nach 4 Wochen Vorrang eingeräumt werden (vide supra) (Abb. 2).

Da etwa 50% der Kinder ein FRNS oder SDNS entwickeln werden, wurde die Wirksamkeit der PDN bei längeren Erstbehandlungen im Hinblick auf die Verringerung von Rückfällen eingehend untersucht (Tabelle S3). Im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, die einen Nutzen längerer PDN-Kurse nahelegen [38], haben vier kürzlich veröffentlichte, gut konzipierte randomisierte klinische Studien (RCTs) mit geringem Risiko für systematische Verzerrungen, in denen 775 Kinder untersucht wurden, gezeigt, dass eine Verlängerung der PDN-Therapie über 2 oder 3 Monate bei der ersten Episode von SSNS das Risiko eines Rückfalls nicht verringert [39-42]. Da es keine hinreichend aussagekräftigen, gut konzipierten RCTs gibt, die eine 2-monatige mit einer 3-monatigen PDN-Therapie vergleichen, schlagen wir in Übereinstimmung mit der KDIGO [15, 20] eine 8- oder 12-wöchige Behandlung der ersten Episode des SSNS mit PDN (Tabelle S3) vor. In der jüngsten PREDNOS-Studie 2019 wurden keine Unterschiede in den Verhaltenseffekten zwischen den verschiedenen Behandlungsdauern festgestellt [42]. Auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz schlagen wir eine einmal tägliche PDN-Dosierung vor.

Unerwünschte Nebenwirkungen von PDN bei Kindern mit SSNS sind leider häufig. Eine Analyse der unerwünschten Nebenwirkungen von PDN in 14 RCTs, die eine PDN-Therapie in der ersten Episode des SSNS mit Beobachtungszeiträumen von 12-24 Monaten untersuchten, ergab, dass Bluthochdruck (13%), psychische Auffälligkeiten (21%), cushingoide Erscheinungsbild (41%) und Infektionen (22%) unabhängig von der verwendeten PDN-Induktionsdosis häufig auftraten [10]. (Tabelle S4). Empfehlungen für künftige Forschungsfragestellungen und Studien sind in Tabelle S12 aufgeführt.

Einmalige tägliche Verabreichung

Zwei kleine RCTs [43, 44] und eine Beobachtungsstudie [45] haben keine Unterschiede in der Wirksamkeit und ein geringeres Toxizitätsprofil gezeigt, wenn PDN als einmalige morgendliche Dosis anstelle von geteilten Dosen verabreicht wird. Zu den potenziellen Vorteilen der täglichen Einzeldosis gehören eine bessere Therapieadhärenz, ein geringeres Risiko für eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) und für Schlafstörungen. Die Aufteilung der täglichen Dosis hat dagegen einige praktische Vorteile für die Medikamenteneinnahme bei Kindern, da die Anzahl der Tabletten oder das Volumen der Flüssigkeit bei jeder Dosis minimiert wird.

Wir empfehlen kein schrittweises Dosisreduktionsschema zum PDN-Ausschleichen während der Verabreichung der alternierenden Tagesdosis. In keiner der vier oben zitierten RCTs wurde die PDN-Dosis in der Versuchsgruppe zum Ausschleichen schrittweise reduziert. Von den 775 eingeschlossenen Kindern gab es nur einen möglichen Fall von Nebennierensuppression, und der trat in der Kontrollgruppe auf [41]. Die Behandlungsschemata in diesen vier RCTs sind in Tabelle 3 dargestellt.

Höchstdosis von PDN

Die traditionelle Standard-PDN-Dosis zur Remissionsinduktion während der ersten Episode des NS beträgt 60 mg/m² pro Tag oder 2 mg/kg pro Tag. Die meisten länderspezifischen oder internationalen Leitlinien [15, 46-48] empfehlen eine Höchstdosis von 60 mg/Tag, wobei die deutschen Leitlinien eine Höchstdosis von 80 mg/Tag empfehlen [46, 49]. In keiner Studie wurde die Wirksamkeit von Dosen über 60 oder 80 mg/Tag bei SSNS formell untersucht. Obwohl niedrigere PDN-Dosen mit einem geringeren Risiko von Nebenwirkungen verbunden sind, sind diese Dosierungen möglicherweise nicht so wirksam. Eine einzige kleine RCT (n=60) zeigte, dass eine niedrigere PDN-Dosis (40 mg/m²/Tag) während der ersten NS-Episode im Vergleich zur Standarddosis (60 mg/m² pro Tag; 11,4 +/- 4,0 gegenüber 9,6 +/- 2,6 Tagen) mit einem längeren Therapieansprechen bis zur Remission verbunden war [50]. Nach 24 Monaten war die Rate der anhaltenden Remission bei Jungen, die 40 mg/m² pro Tag erhielten, zudem niedriger, während es bei Mädchen keinen Unterschied gab [51]. Eine retrospektive Kohorte von Kindern mit SSNS hat gezeigt, dass eine niedrigere kumulative Dosis von PDN (<2.500 mg/m²), die während der Induktionstherapie für die erste Episode von NS eingesetzt wurde, im Vergleich zu höheren Dosen (>3.000 mg/m²) mit einer kürzeren Zeit bis zum ersten Rezidiv, einer höheren Rezidivrate und einem häufigerem Einsatz von Steroid-sparenden Mitteln verbunden ist [52]. Wir empfehlen daher, die erste Episode des NS mit einer Dosis von 60 mg/m² pro Tag (oder 2 mg/kg pro Tag) zu behandeln.

Dosierung nach Körperoberfläche oder Gewicht

Vor allem jüngere Kinder erhalten eine höhere Dosierung von PDN (bis zu 15 % [53]), wenn die Dosierung nach Körperoberfläche (BSA) im Vergleich zum Körpergewicht pro Kilogramm erfolgt. Es existieren nur begrenzte Erkenntnisse darüber, ob die PDN-Dosis nach Gewicht oder BSA berechnet werden sollte. Um eine Überdosierung von PDN bei flüssigkeitsüberladenen Kindern zu vermeiden, empfehlen wir, die PDN-Dosis auf der Grundlage des geschätzten Trockengewichts zu berechnen. In zwei kleinen RCTs [54, 55] mit 146 Teilnehmern wurde die gewichtsbasierte Dosierung mit der BSA-basierten Dosierung bei Kleinkindern (Gewicht <30 kg, BSA <1 m²) mit ihrer ersten SSNS-Episode und mit einem SSNS-Rezidiv verglichen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit oder die Steroidtoxizität beim Vergleich der gewichtsbasierten mit der BSA-basierten PDN-Dosierung, aber die Nachbeobachtungszeit war in beiden Studien kurz. Ein Patient in der BSA-Gruppe entwickelte eine hypertensive Enzephalopathie [55]. Die mittlere kumulative PDN-Dosis war bei der gewichtsbasierten Dosierung in beiden Studien niedriger [54, 55]. Wenn die Körpergröße nicht zur Verfügung steht, können PDN-Dosen, die ungefähr 60 mg/m² und 40 mg/m² entsprechen, anhand der folgenden Formeln geschätzt werden: 2 x Gewicht + 8 bzw. Gewicht + 11" [56].

Kombinierte Behandlung mit Steroiden und einem nicht-steroidalen Medikament bei der ersten Episode des SSNS

- Wir empfehlen bei der Behandlung der ersten Episode des NS nicht, andere immunmodulatorische oder immunsuppressive Medikamente mit PDN zu kombinieren (Grad C, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Es gibt nur wenige Studien, die eine mögliche Reduktion der Anzahl der Rezidive durch Gabe eines nicht-glukokortikoidhaltigen (steroid-sparenden) Immunsuppressivums im Vergleich zur PDN-Therapie bei der ersten Episode von NS untersuchen. Zhang et al. untersuchten die Wirksamkeit die Gabe von Azithromycin in Kombination mit einer PDN-Therapie bei Kindern, die zum ersten Mal an NS erkrankten [57]. Die mediane Dauer bis zur Remission betrug 6 Tage in der Gruppe, die zusätzlich zu PDN Azithromycin erhielt, und 9 Tage in der Gruppe, die nur PDN erhielt ($p < 0,0001$). Es gab keine Unterschiede in Bezug auf Rezidive nach 6 Monaten. Eine RCT zeigte, dass die zusätzliche Gabe von 8 Wochen Cyclosporin (CsA) zur PDN-Therapie innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung der ersten NS-Episode (nach Erreichen einer Remission über 3 Tage) das Risiko eines ersten Rezidivs innerhalb der ersten 6 Monate verringerte (RR 0,33, 95% CI 0,13-0,83), jedoch wurde nach 12 Monaten kein Unterschied mehr festgestellt (*relative risk* (RR) 0,72, 95% CI 0,46-1,13) [58]. Derzeit laufen RCTs bei Kindern, in denen der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Mycophenolatmofetil (MMF) [59] oder Levamisol (LEV) [60] zur PDN-Therapie während der ersten Episode von NS untersucht wird, sobald die Kinder durch PDN in Remission sind. Allerdings gibt es bislang noch keine veröffentlichten Ergebnisse, die in die Leitlinie einfließen könnten. Darüber hinaus hat ein erheblicher Prozentsatz der Kinder mit SSNS nur selten Rezidive und wird damit zu keinem Zeitpunkt ein Steroid-sparendes Medikament benötigen. Aufgrund der potenziellen unnötigen Nebenwirkungen und den zusätzlichen Kosten kann derzeit daher eine Behandlung der ersten NS-Episode mit einer Kombination aus Steroiden und einem steroidsparenden Medikament nicht empfohlen werden.

Steroid-Typ zum Erreichen einer Remission bzw. zur Aufrechterhaltung einer Remission bei Kindern mit SSNS

- Wir empfehlen, dass Prednison und Prednisolon sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei Rezidiven gleichermassen austauschbar und in der gleichen Dosis verwendet werden können (Grad B, moderate Empfehlung).

Evidenz und Rationale

In der Behandlung des INS im Kindesalter wurden sowohl Prednison als auch Prednisolon austauschbar und in gleicher Dosierung eingesetzt. Prednison ist ein *Prodrug* von Prednisolon [61]. Die Umwandlung von Prednison in das biologisch aktive Prednisolon erfolgt hauptsächlich in der Leber. Diese Umwandlung ist selbst bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kein begrenzender Faktor [62, 63]. Das NS hat keinen negativen Einfluss auf die Umwandlung von Prednison in Prednisolon [64, 65]. Im akuten NS und bei hypoalbuminämischem Status ist die Absorption von PDN oder die Umwandlung von Prednison in Prednisolon nicht vermindert [65, 66]. In der klinischen Praxis werden Prednisolon und Prednison in der Regel oral verabreicht. Prednisolon ist angenehm wohlschmeckend und wird bei Kleinkindern bevorzugt eingesetzt [67, 68].

Deflazacort vs. Prednison/Prednisolon

Deflazacort ist ein synthetisches Glukokortikoid-Oxazolin-Derivat von Prednisolon. Sechs mg Deflazacort haben ungefähr die gleiche entzündungshemmende Wirkung wie 5 mg Prednisolon oder Prednison. In zwei kleinen RCTs [69, 70] gab es keinen Unterschied zwischen Deflazacort und PDN hinsichtlich der Anzahl der Kinder, die bei der ersten Episode des SSNS eine Remission erreichten. Allerdings erlitten weniger Kinder nach der Behandlung mit Deflazacort ein Rezidiv als nach der Behandlung mit PDN [69, 71]. Es ist ein Fallbericht über eine toxische epidermale Nekrolyse bei zwei Kindern mit NS verfügbar, die Deflazacort erhielten [72]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Verwendung von Deflazacort anstelle von PDN bei der Behandlung des NS zu empfehlen.

Intravenöses Methylprednisolon in der gleichen Dosierung wie orales Prednison (die Äquivalenzdosis beträgt 5 mg für je 4 mg intravenöses Methylprednisolon) kann in Situationen eingesetzt werden, in denen ein Patient orale Medikamente nicht verträgt oder wenn die Adhärenz problematisch ist. Die intravenöse Therapie sollte auf eine kurze Dauer begrenzt sein mit dem Plan, zeitnahe erneut auf orale Medikamente umzusteigen.

Überwachung in der Akutphase und Nachsorge

- Wir empfehlen, die Familien in der häuslichen Überwachung der Proteinurie mittels Urinteststreifens für Albumin (Albustix) zu schulen, um das Therapieansprechen auf PDN und Rezidive frühzeitig zu erkennen (Grad X, moderate Empfehlung).
- Wenn keine häusliche Proteinurie-Überwachung mittels Albustix-Teststreifen verfügbar ist, empfehlen wir die Verwendung des Wärmekoagulationstests oder des Sulfosalicylsäuretests als alternative Methoden (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen eine regelmäßige klinische Überwachung von Patienten mit NS während der akuten Phase und im weiteren Verlauf wie in Tabelle 4 beschrieben (Evidenzgrade sind in der Tabelle angegeben).
- Wir empfehlen, eine Nierenbiopsie bei Patienten mit SSNS im weiteren Krankheitsverlauf zu erwägen, wenn das Biopsieergebnis Einfluss auf die weitere Therapie hat oder auf die prognostische Einschätzung hat. Dies gilt auch für Patienten mit prolongierter CNI-Behandlung (> 2 Jahre), insbesondere mit hohen CNI-Dosen, und/oder mit Anzeichen von CNI-Toxizität, wie z. B. einer ungeklärten Abnahme der eGFR (Grad B, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Die Überwachung der Krankheitsaktivität und potenzieller Komplikationen ist für ein adäquates Management von Rezidiven und zur Vorbeugung von Komplikationen, einschließlich von Medikamententoxizität, wie in Tabelle 4 angegeben, unerlässlich. Ein sekundär steroidresistentes NS (SRNS) sollte zu einer erweiterten Diagnostik führen, wie zuvor empfohlen [19].

Die Überwachung der Krankheitsaktivität erfolgt hauptsächlich in der regelmäßigen Kontrolle durch Urinteststreifen zu Hause. Stehen keine Teststäbchen zur Verfügung, kann der Hitzekoagulationstest oder ein halbquantitativer Test mit Sulfosalicylsäure zum Nachweis von Urinprotein verwendet werden [73-76]. Einzelheiten zur Durchführung des Hitzekoagulationstest finden sich im Online-Zusatzmaterial.

Der Hauptgrund für die klinische Beurteilung während der Nachbeobachtung ist das Erkennen von Anzeichen für unerwünschte Komplikationen der Erkrankung und/oder der

Behandlung. Eine chronische CNI-Exposition kann zu einer Nephrotoxizität führen, die mit der Dosis und der Dauer der CNI-Anwendung assoziiert ist [77]. Daher kann eine Nierenbiopsie zur Evaluation einer CNI-Toxizität die Therapie bei Patienten mit SSNS beeinflussen, d. h. die Umstellung auf ein CNI-freies Behandlungsschema. Dies gilt auch für Patienten mit längerer CNI-Behandlung (> 2 Jahre), insbesondere bei hochdosierter Therapie, und/oder mit Anzeichen von CNI-Toxizität, wie z. B. einer ungeklärten Abnahme der eGFR.

Erste Wahl der Therapie bei rezidivierendem SSNS

- Wir empfehlen die Behandlung eines SSNS-Rezidiv mit einer täglichen Einzeldosis an oralem PDN (2 mg/kg pro Tag oder 60 mg/m² pro Tag, maximal 60 mg pro Tag) bis zum Erreichen einer vollständigen Remission (UPCr ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) oder negativem oder Spur positivem Befund im Albustix-Teststreifen an 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen), danach Reduktion der PDN-Dosis (1,5 mg/kg pro Dosis oder 40 mg/m² pro Dosis, maximal 40 mg pro Tag) an alternierenden Tagen für 4 Wochen (Grad B, moderate Empfehlung).
- Wir empfehlen kein Reduktionsschema zum Ausschleichen von PDN während der alternierenden Tagesdosis (Grad A, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Kinder mit unkomplizierten, seltenen Rezidiven werden mit täglicher PDN, 60 mg/m² bis zur vollständigen Remission behandelt, gefolgt von einer Umstellung auf eine reduzierte PDN Dosis (40 mg/m² pro Dosis) an alternierenden Tagen über vier Wochen [78] (siehe Tabelle S3.3). In einem einzigen RCT wurde untersucht, ob eine Verkürzung der Dauer der PDN-Rezidivtherapie auf 2 Wochen nach Erreichen der Remission der Standarddauer von 4 Wochen nicht unterlegen ist [79]. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv, die Entwicklung von FRNS oder SDNS und die unerwünschten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich. Die kumulative PDN-Dosis war in der Gruppe mit der kürzeren Behandlungsdauer niedriger. Die Nichtunterlegenheit konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen. Eine weitere RCT untersuchte die Verlängerung des alternierenden Behandlungszeitraums von 36 auf 72 Tage bei Kindern mit FRNS/SDNS, mit einer vergleichbaren kumulativen PDN-Dosis in beiden Gruppen [80]. Der Anteil der Kinder, die innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv erlitten, unterschied sich nicht zwischen beiden Studienarmen (58% lange Dauer vs. 42% kurze Dauer, p=0,26). Eine weitere Studie, in der eine 2-wöchige und eine 6-wöchige PDN-Periode im Wechsel mit unterschiedlichen kumulativen PDN-Dosen verglichen wird, ist noch nicht abgeschlossen [81] (Tabelle S3.3). Wie im Abschnitt „Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse“ dargelegt, ist das Risiko einer Nebennierenrinden-Suppression nach einer zeitlich begrenzten Anwendung von PDN, wie sie für rezidivierendes SSNS verabreicht wird, sehr gering und rechtfertigt nicht eine schrittweise Dosisreduktion zum Ausschleichen bis zum Absetzen von PDN nach dem Standard-Rezidiv-Therapieschema.

Tägliche PDN-Behandlung zu Beginn einer Atemwegsinfektion zur Verhinderung eines Rezidivs

- Zur Vorbeugung von Rezidiven empfehlen wir nicht die routinemäßige Anwendung einer kurzen, niedrig-dosierten täglichen PDN-Behandlung zu Beginn einer oberen Atemwegsinfektion (Grad B, mäßige Empfehlung).

- Wir empfehlen, eine kurze Behandlung mit niedrig-dosiertem täglichem PDN zu Beginn einer oberen Atemwegsinfektion bei Kindern zu erwägen, die bereits mit niedrig-dosiertem alternierendem PDN behandelt werden, und bei denen bereits wiederholt infektionsassoziierte Rezidive aufgetreten sind (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

In der PREDNOS-2-RCT [82], die bei einer adäquat grossen Studienpopulation über eine angemessene Aussagekraft verfügt, die auf die gesamte SSNS-Population übertragbar war und ein geringes Risiko für systematische Fehler aufwies, wurden 271 Kinder mit NS und einem oberen Atemwegsinfekt untersucht. Die Studie ergab, dass eine fünftägige Verabreichung von niedrig-dosiertem PDN (15 mg pro m² BSA, was 0,5 mg/kg entspricht) zu Beginn eines oberen Atemwegsinfektes keinen Nutzen für die Verhinderung eines Rezidivs hat. Dieses Ergebnis galt auch für die Untergruppen der Kinder, die PDN an alternierenden Tagen oder PDN in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, obwohl die Studie nur für die Analyse der gesamten Gruppe ausgelegt war. Im Gegensatz dazu berichteten vier kleinere RCTs [83-86] mit 36 bis 89 Patienten, dass die Anwendung von niedrig-dosiertem täglichem PDN zu Beginn einer oberen Atemwegsinfektion die Zahl der Kinder mit einem nachfolgenden Rezidiv reduzieren konnte. Diese vier Studien wiesen verglichen mit der Studie mit geringem Risiko für systematische Fehler alle ein hohes Risiko für systematische Fehler in Bezug auf ein oder mehrere Studienmerkmale auf und wurden in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt. Bei schlecht konzipierten RCTs mit erhöhtem Risiko für systematische Fehler ist es wahrscheinlicher, dass die Wirksamkeit einer Behandlung aufgrund von Störgrössen (*Confounder*) und/oder selektiver oder unzureichender Berichterstattung über die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen überschätzt wird [87, 88]. Das Ausgangsrisiko, dass eine obere Atemwegsinfektion ein Rezidiv auslöst, bestimmt die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Rezidiv durch die Intervention zu verhindern. In den meisten der hier betrachteten Studien [83-86] und in einer demografischen Studie [89] liegt das Risiko bei etwa 50%, in der PREDNOS-Studie 2 war es jedoch deutlich niedriger (20%). Insgesamt gibt es keine ausreichende Evidenz, um die routinemässige Anwendung einer kurzen, niedrig-dosierten täglichen PDN-Therapie zu Beginn einer Atemwegsinfektion zur Rezidivprävention zu empfehlen. Ein solcher Therapieansatz kann jedoch bei Kindern erwogen werden, die bereits niedrig-dosiertes PDN an alternierenden Tagen einnehmen und bei denen ein höheres Risiko besteht, dass eine Atemwegsinfektion ein Rezidiv auslöst. Eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse der PREDNOS-2-Studie ergab, dass die tägliche orale PDN-Gabe aus gesundheitsökonomischer Sicht am günstigsten ist [90]. Dies war auf einen geringen Kostenvorteil zurückzuführen, der vor allem auf die niedrigen Kosten von PDN und die durch ein Rezidiv verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität für eine kleine (aber klinisch nicht signifikante) zusätzliche Anzahl von Kindern, die im Placebo-Arm ein Rezidiv erlitten, zurückzuführen [90]. Weiterführende Informationen finden sich in der Tabelle S5 im Zusatzmaterial).

Rezidivierendes SSNS: Sekundärtherapie

Optimaler Therapieansatz für Kinder mit FRNS und SDNS

- Wir empfehlen eine immunsuppressive Erhaltungstherapie (siehe Tabelle 5) für alle Patienten mit FRNS oder SDNS (Grad B, moderate Empfehlung).
- Für Patienten mit FRNS empfehlen wir entweder die Einführung eines steroidsparenden Medikaments, wie unten beschrieben, oder eine niedrig-dosierte Erhaltungstherapie mit PDN, die an alternierenden Tagen oder täglich verabreicht wird (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen die Einführung eines steroidsparenden Medikaments bei Kindern:
 - deren NS unter der Therapie nicht rezidivfrei kontrolliert werden kann, oder
 - die ein kompliziertes Rezidiv erleiden, oder
 - mit SDNS(Grad B, starke Empfehlung)
- Wir empfehlen, dass die Auswahl des steroidsparenden Medikaments gemeinsam mit den Patienten und Erziehungsberechtigten unter Berücksichtigung der jeweiligen Bewertungen und Präferenzen erfolgt, um das für jeden Einzelnen am besten geeignete Medikament auszuwählen. Dies erfordert nicht nur das Wissen über die Wirksamkeit dieser Medikamente, sondern auch die Diskussion möglicher Nebenwirkungen, wie in Tabelle 5 aufgeführt (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen die Einführung eines der folgenden steroidsparenden Medikamente (in alphabetischer Reihenfolge): Calcineurin-Inhibitoren (CNI), Cyclophosphamid (CYC), Levamisol (LEV) und Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolsäure (MPS) (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen den Einsatz von RTX als steroidsparendes Medikament bei Kindern mit FRNS oder SDNS, die nach einer Behandlung mit mindestens einem anderen steroidsparenden Medikament in adäquater Dosierung nicht auf die Therapie ansprechen, insbesondere im Falle von Non-Adhärenz (Grad B, moderate Empfehlung).
- Wir empfehlen einen Therapiewechsel zu einem anderen steroidsparenden Medikament, wenn sich das NS mit dem initialen steroidsparenden Medikament nicht rezidivfrei kontrollieren lässt (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen bei allen Kindern mit anhaltender Remission über mindestens 12 Monate, eine schrittweise Reduktion der Erhaltungstherapie mit PDN, LEV, MMF/MPS oder einem CNI mit dem Ziel des Absetzens der Medikamente zu erwägen (Grad X, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Das SSNS ist eine rezidivierende Erkrankung Phasen von Symptombefreiheit. Bei Kindern mit häufigen Rezidiven (FRNS), die insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten häufige orale PDN-Therapiezyklen benötigen, kann sich eine Steroidtoxizität entwickeln (Tabelle 5). Bei Kindern mit FRNS oder SDNS müssen Risiken und Nutzen der therapeutischen Interventionen individuell abgewogen werden. Ziel ist es, die Krankheitsaktivität des NS bei jedem Patienten durch eine Erhaltungstherapie mit nur minimalen unerwünschten Nebenwirkungen zu kontrollieren. In einigen Zentren wird bei Kindern mit FRNS zunächst eine niedrig-dosierte orale PDN-Erhaltungstherapie durchgeführt, während in anderen Zentren sofort mit einem steroidsparenden Mittel begonnen wird.

Niedrig-dosierte Erhaltungstherapie mit PDN

Der Einsatz von niedrig-dosiertem PDN bei Kindern mit FRNS zur Erhaltung der Remission basiert in erster Linie auf zwei historischen kleinen einarmigen, unkontrollierten Studien mit der PDN-Verabreichung an alternierenden Tagen [91] oder in täglicher Dosierung [92]. Die PDN-Verabreichung an jedem zweiten Tag (alternierend) hat sich im Verlauf durchgesetzt, obwohl sie nicht evidenzbasiert ist. Eine einzige unverblindete RCT [93], an der 61 Patienten mit FRNS teilnahmen, ergab, dass eine niedrig-dosierte tägliche (0,25 mg/kg) PDN-Therapie im Vergleich zu einer alternierenden (0,5 mg/kg) PDN-Therapie das Risiko für ein Rezidiv während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit (0,55 Rezidive/Personenjahr im Vergleich zu 1,94 Rezidive/Personenjahr) verringerte und die PDN-Exposition über ein Jahr ($0,27 \pm 0,07$ gegenüber $0,39 \pm 0,19$ mg/kg/Tag) ohne Einfluss auf unerwünschte Nebenwirkungen senkte. Es gab einige klinische Hinweise auf eine geringere Steroidtoxizität bei täglicher Verabreichung. Die bevorzugte Anwendung von täglicher oder jeden zweiten Tag niedrig-dosierter PDN-Therapie zur Rezidivprophylaxe bei FRNS erfordert weitere Studien. Eine Therapieumstellung auf steroidsparende Medikamente wird bei den Patienten empfohlen, deren NS nicht unter der niedrig-dosierten PDN-Erhaltungstherapie kontrolliert ist, wie in Tabelle 1 definiert ist.

Steroid-sparende Medikamente

Zu den steroidsparenden Mitteln, die bei Kindern mit SSNS eingesetzt werden, gehören CNI (Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (TAC)), Cyclophosphamid (CYC), Immunmodulatoren (Levamisol (LEV), antiproliferative Mittel (Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolnatrium (MPS)) und monoklonale Anti-CD20-Antikörper, vor allem Rituximab (RTX)). Es liegt derzeit keine ausreichende Evidenz vor, um die beste Anfangsoption und die optimale Reihenfolge der Wirkstoffe von der geringsten bis zur höchsten Wirksamkeit oder von der geringsten bis zur höchsten Toxizität festzulegen. Die Wahl des Wirkstoffs sollte auf den Präferenzen der Familie und des Arztes sowie auf dem Risikoprofil für arzneimittelassoziierte Komplikationen beruhen. Zu den zu berücksichtigenden Faktoren gehören der SSNS-Typ und die Schwere der Erkrankung, das Alter einschließlich des Beginns der Pubertät, die mögliche Adhärenz, das Nebenwirkungsprofil, Begleiterkrankungen, Kosten und Verfügbarkeit. In den folgenden Abschnitten werden die Vor- und Nachteile jedes verfügbaren Wirkstoffs erörtert und auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz eine Strategie für eine sinnvolle Auswahl auf der Grundlage der klinischen Merkmale jedes Patienten mit SSNS erstellt. Für den Wechsel von einem steroidsparenden Wirkstoff zu einem anderen gelten die gleichen Überlegungen. Darüber hinaus haben wir die Definition von "kontrolliert unter der Therapie" hinzugefügt, um einen Zeitrahmen für diese Entscheidung zu schaffen.

In Tabelle 5 sind Dosis, Überwachung, Nebenwirkungen und Kostenüberlegungen für Therapeutika aufgeführt, die derzeit bei Patienten mit rezidivierendem SSNS eingesetzt werden. In der Tabelle S6 im Zusatzmaterial stellen wir auf der Grundlage der verfügbaren RCTs (Tabelle S7) eine GRADE-basierte Evidenz für die verschiedenen steroidsparenden Medikamente bereit. Einen Überblick über aktuelle Beobachtungsstudien zu steroidsparenden Medikamenten gibt Tabelle S8.

Calcineurin-Inhibitoren

- Bei der Therapie von CNI wird ein therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen, um eine optimale Dosierung zu gewährleisten (siehe unten) (Grad B, moderate Empfehlung).

- Bei der Anwendung von Cyclosporin A (CsA) empfehlen wir eine Anfangsdosis von 3-5 mg/kg/Tag (Höchstdosis 250 mg/Tag), aufgeteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden), um Talspiegel im Blut von 60-100 ng/ml oder Medikamentenspiegel 2 Stunden nach der Einnahme von 300-550 ng/ml zu erreichen (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Bei der Anwendung von Tacrolimus (TAC) wird eine Anfangsdosis von 0,1-0,2 mg/kg/Tag (Höchstdosis 10 mg/Tag) aufgeteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden) empfohlen, um Talspiegel von 3-7 ng/ml im Blut zu erreichen (Grad C, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, dass die niedrigste wirksame CNI-Dosis verabreicht werden sollte, um das NS bei den Patienten durch die Therapie unter Kontrolle zu halten (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, eine prolongierte Anwendung von CNI über mehr als 2-3 Jahre zu vermeiden (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wenn die Therapie mit CNI fortgesetzt werden muss, empfehlen wir zum Ausschluss einer CNI-Toxizität, nach 2-3 Jahren eine Nierenbiopsie zu erwägen (Grad B, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Belege für die Wirksamkeit von CNIs bei SSNS

CNIs werden seit fast 30 Jahren zur Behandlung des rezidivierenden SSNS eingesetzt [94-98]. Aufgrund des Fehlens kosmetischer Nebenwirkungen kann TAC gegenüber CsA bevorzugt werden. In einer systematischen Cochrane-Analyse wurden keine RCTs identifiziert, die CsA mit TAC bei Kindern mit SSNS direkt vergleichen [12]. In Japan wird derzeit eine RCT zum Vergleich von TAC und CsA durchgeführt (jRCTs031180132, UMIN000004204).

Cyclosporin A

CNI sind wirksam, die Remission bei Kindern mit FRNS und SDNS zu erhalten. Eine einzige in Japan durchgeführte RCT, an der 108 Kinder mit FRNS/SDNS teilnahmen, zeigte, dass CsA im Vergleich zu Placebo das Risiko eines Rezidivs reduzierte (Rezidivratenverhältnis 0,55 (95% CI 0,37-0,82)) [99]. Auch Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Rezidivrate unter CsA im Vergleich zu PDN geringer ist [95, 100-105]. Allerdings entwickeln viele Patienten Rezidive, wenn CsA abgesetzt wird [101-104, 106]. Ishikura et al. berichteten, dass 84,7 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Abschluss der zweijährigen CsA-Therapie an einem Rezidiv erkrankten, und bei 59,2 % der Patienten entwickelte sich erneut ein FRNS [106].

Es gibt nur wenige RCTs, die Alkylantien oder MMF direkt mit CsA vergleichen. Im Vergleich zu den Alkylantien gibt es in der Anzahl der Patienten, die bis zum Ende der Therapie (6-9 Monate) an einem Rezidiv erkranken, unter CsA möglicherweise keine Unterschiede (2 Studien, 95 Kinder: RR 0,91, 95% CI 0,55 bis 1,48). Nach dem Absetzen der Medikamente erleiden jedoch weniger Kinder nach der Behandlung mit Alkylantien ein Rezidiv als nach der Behandlung mit CsA allein (Risiko eines Rezidivs nach 12-24 Monaten; 2 Studien, 95 Kinder: RR 0,51, 95% CI 0,35 bis 0,74) [12], weil die Wirkung von Alkylantien, nicht aber von CsA, nach dem Absetzen noch nachhängt.

Zwei kleine RCTs deuten darauf hin, dass sich die Zahl der Patienten, die nach 12 Monaten ein Rezidiv erleiden, zwischen MMF und CsA nicht unterscheidet (2 Studien, 82 Kinder: RR 1,90, 95 % KI 0,66 bis 5,46); allerdings liegt eine gewisse Ungenauigkeit bei den

Ergebnissen vor. Die Hinzufügung einer dritten Studie zur Meta-Analyse deutet darauf hin, dass die Rezidivrate/Jahr unter MMF höher sein könnte als unter CsA (mittlere Differenz 0,83 (95% CI 0,33 bis 1,33) [12].

In den RCTs führte MMF im Vergleich zu CsA weniger häufig zu Hypertrichose und Zahnfleischhypertrophie [12, 107-109], aber es wurden keine Unterschiede bei anderen unerwünschten Nebenwirkungen (Bluthochdruck, beeinträchtigte Nierenfunktion und Infektionen) festgestellt.

In drei großen Beobachtungsstudien [14, 110, 111] wurde eine höhere Wirksamkeit von CNI bei der Remissionserhaltung im Vergleich zu MMF festgestellt. Allerdings traten unerwünschte Nebenwirkungen unter CNI-Therapie häufiger auf.

Tacrolimus

Der Einsatz von TAC bei SSNS beruht auf der Wirksamkeit von CsA bei SSNS [95], auf den Ergebnissen von Beobachtungsstudien [14, 97, 110] und auf der Wirksamkeit von TAC bei pädiatrischer Nierentransplantation.

Cyclosporin A versus Tacrolimus

Es gibt keine RCTs, die TAC mit CsA vergleichen. In Japan wird derzeit eine Studie zum direkten Vergleich von TAC versus CsA bei Kindern mit FRNS durchgeführt (JRCTs031180132, UMIN000004204). Es liegen nur wenige Fallserien vor [98, 112-114]. Eine Therapieumstellung von CsA auf TAC reduziert die kosmetischen Nebenwirkungen, das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist allerdings höher [114].

Monitoring von CNIs

Die Patienten sollten auf unerwünschte Nebenwirkungen regelmässig untersucht werden, wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben. Die Indikationen für das therapeutische *Drug-Monitoring* sind nachstehend aufgeführt.

Cyclosporin A: Toxizitätsprofil

Die problematischste Nebenwirkung von CsA ist die Nephrotoxizität. Das Risiko ist nach einer Anwendungsdauer von mehr als 2 Jahren erhöht [115, 116]. Die durch CsA hervorgerufene chronische Nephrotoxizität kann nicht anhand von Urin- oder Bluttests alleine diagnostiziert werden. Es ist ratsam, eine prolongierte Therapie mit CsA zu vermeiden und das Ende der Therapie zu erwägen oder nach 2 bis 3 Jahren eine Nierenbiopsie durchzuführen, um eine Toxizität zu vermeiden bzw. zu erkennen. Es gibt jedoch keine definitive Evidenz für die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie bei Kinder mit SSNS unter CNI-Behandlung. Neuere klinische Studien mit mikroemulgiertem CsA [100, 117] haben eine geringere Inzidenz von Nephrotoxizität gezeigt.

Kosmetische Nebenwirkungen, wie Hypertrichose und Zahnfleischhyperplasie, sind bei CsA häufig [100-105]. Infektionen, Bluthochdruck und das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) sind ebenfalls bekannte Komplikationen der CsA-Therapie [100-105, 118].

Tacrolimus: Toxizitätsprofil

Die relevantesten Nebenwirkungen von TAC ist das Risiko für einen neu auftretenden Diabetes mellitus. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn TAC bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Familienanamnese oder bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine gestörte Glukosetoleranz (z. B. Adipositas) eingesetzt wird [119]. Wie bei CsA gibt es auch unter

TAC-Therapie Berichte über eine interstitielle Nierenfibrose. In einem Bericht wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren TAC-Talspiegeln und interstitieller Nierenfibrose beschrieben [112].

Cyclosporin A: Therapeutisches Drug-Monitoring

Die CsA-Dosis sollte durch Bestimmung von Medikamentenspiegeln auf der Grundlage von mit Tandem-Massenspektrometrie validierten Assays angepasst werden. Laut einer multizentrischen, prospektiven RCT von Sandimmun[®], die in Japan bei 44 Kindern mit FRNS durchgeführt wurde, war die anhaltende Remission in der Gruppe mit angepasster Dosis (die Dosis wurde anfangs so angepasst, dass die Medikamentenspiegel im Blut in den ersten 6 Monaten innerhalb von 80-100 ng/ml und anschließend in den nächsten 18 Monaten innerhalb von 60-80 ng/ml lagen) signifikant höher als in der Gruppe mit einer festen Dosis von 2.5 mg/kg (die Dosis wurde anfangs so angepasst, dass die Medikamentenspiegel im Blut in den ersten 6 Monaten innerhalb von 80-100 ng/ml lagen, dann aber für die nächsten 18 Monate auf 2,5 mg/kg fixiert) (50 vs. 15%; $p < 0,01$) [95]. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie wurde Neoral[®] [101], ein mikroemulgiertes CsA-Präparat, bei 62 Kindern mit FRNS untersucht – mit Anpassung der Dosis anhand der oben genannten Talzielspiegel. In dieser Studie wurde berichtet, dass mikroemulgiertes CsA wirksam und sicher war (rezidivfreie Überlebensrate nach Monat 24, 58%; Inzidenz von Nephrotoxizität, 8,6 %), ähnlich wie bei herkömmlichem CsA [100].

Die AUC_{0-4} (*Area under the curve*/ Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve) von CsA wird bei nierentransplantierten Patienten am besten durch C_2 (CsA-Blutkonzentration 2 Stunden nach der Dosis) vorhergesagt [120]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Kindern mit NS berichtet [121]. In einer multizentrischen, prospektiven RCT in Japan an 93 Kindern mit FRNS wurden zwei verschiedene Ziel- C_2 -Spiegel verglichen: eine Gruppe mit höherem C_2 -Spiegel (Ziel- C_2 600-700 ng/ml in den ersten 6 Monaten, gefolgt von 450-550 ng/ml in den nächsten 18 Monaten) und eine Gruppe mit niedrigerem C_2 -Spiegel (Ziel- C_2 450-550 ng/ml in den ersten 6 Monaten, gefolgt von 300-400 ng/ml in den nächsten 18 Monaten) [94]. Nach 24 Monaten war die Rezidivrate in der Gruppe mit höherem C_2 -Spiegel signifikant niedriger als in der Gruppe mit niedrigerem C_2 -Spiegel (0,41 versus 0,95 Mal/Personenjahr; Hazard Ratio 0,43; 95 % Konfidenzintervall 0,19 bis 0,84; $P < 0,05$). Die Häufigkeit und der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich [94]. Die Absorption von oral verabreichtem CsA ist nach einer Verabreichung vor einer Mahlzeit (15-30 Minuten vor einer Mahlzeit) größer als nach einer Mahlzeit, so dass die Verabreichung von CsA vor dem Essen möglicherweise vorzuziehen ist. Das Wichtigste ist die konsequente Verabreichung. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln erfordert Vorsicht, da Makrolid-Antibiotika und viele andere Arzneimittel den CsA-Stoffwechsel beeinflussen können. Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da er den Metabolismus von CsA hemmt und zu erhöhten Blutkonzentrationen des Arzneimittels führt.

Tacrolimus: Therapeutisches Drug-Monitoring

Tacrolimus erfordert eine Anpassung der Dosierung durch Überwachung der Blutkonzentration. Die sichere und wirksame Dosierung und Art der Verabreichung von TAC bei Kindern mit SSNS ist jedoch noch nicht bekannt. Die empfohlenen Dosierungen und Medikamentenspiegel wurden aus Daten von Nierentransplantatempfängern extrapoliert.

Allgemeine Überlegungen zum Nutzen/Risiko des Einsatzes von CNIs

CsA ist bei der Behandlung von FRNS/SDNS sehr wirksam und ermöglicht bei der Mehrzahl der Patienten ein schrittweises Absetzen von Steroiden [95, 100-105]. Der Nachteil der CsA-Therapie ist, dass viele Patienten nach Beendigung der CsA-Therapie ein Rezidiv erleiden (CsA-Abhängigkeit) [101-104, 106]. Darüber hinaus haben CNIs eine Vielzahl von Nebenwirkungen, einschließlich Nephrotoxizität. Im Vergleich zu CsA hat TAC weniger kosmetische Nebenwirkungen.

Ausschleichen und Absetzen von CNIs

Wenn ein Kind mindestens 12 bis 24 Monate lang in anhaltender Remission ist und keine Steroide mehr einnimmt, sollte ein schrittweises Absetzen der CNI erwogen werden, um Nephrotoxizität zu vermeiden [115, 116]. Eine schrittweise Dosis-Reduktion von CNI über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten ist einem abrupten Absetzen vorzuziehen, da bei einem erneuten Auftreten einer Proteinurie während der CNI-Dosisreduktion die Erhöhung auf die ursprüngliche CNI-Dosis ausreichen kann, um ein Rezidiv und eine orale PDN zu vermeiden und gleichzeitig festzustellen, dass der Patient weiterhin eine Erhaltungstherapie benötigt.

Cyclophosphamid

Bei der Therapie mit Cyclophosphamid (CYC):

- Wir empfehlen erst mit der Behandlung zu beginnen, wenn sich der Patient in steroidinduzierter Remission befindet, und zwar entweder mit einer oralen Dosis von 2 mg/kg pro Tag (Höchstdosis 150 mg/Tag) über 12 Wochen (Grad B, moderate Empfehlung) oder 3 mg/kg pro Tag (Höchstdosis 150 mg/Tag) über 8 Wochen (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, dass die maximale kumulative CYC-Dosis von 168 mg/kg nicht überschritten wird (Grad C, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, dass bei unsicherer Adhärenz eine monatliche intravenöse CYC-Gabe (500 mg/m^2 pro Dosis (maximale Einzeldosis 1 g) x 6 Monate) erfolgen kann (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen die Verabreichung von CYC in Kombination mit oralem PDN an alternierenden Tagen, beginnend mit einer Dosis von 40 mg/m^2 (1,5 mg/kg), die im Verlauf der Behandlung auf 10 mg/m^2 (0,3 mg/kg) reduziert wird (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen, das Blutbild alle 2 Wochen auf das Auftreten einer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $<1.500/\mu\text{L}$) zu überwachen (Grad D, schwache Empfehlung), und CYC abzusetzen, wenn das Kind eine Leukopenie ($<4.000/\mu\text{L}$) oder Neutropenie ($<1.500/\mu\text{L}$) oder eine signifikante Thrombozytopenie ($<50.000/\mu\text{L}$) entwickelt (Grad X, starke Empfehlung) und nach Erholung der Blutzellzahlen CYC mit einer niedrigeren Dosis neu zu starten (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, eine hohe Flüssigkeitszufuhr beizubehalten, um eine adäquate Urinausscheidung während der Verabreichung von CYC sicherzustellen (Grad C, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Wirksamkeit von CYC

Eine Meta-Analyse von 4 RCTs mit 161 Teilnehmern [12], in der CYC mit PDN oder Placebo verglichen wurde, zeigte eine Reduktion der Rezidivanzahl nach 6 bis 12 Monaten (4

Studien, 161 Kinder; RR 0,47 [95% CI 0,34, 0,66]) [12]. Falls die Therapieadhärenz ein Problem darstellt, kann eine einmalige Behandlung mit monatlichen intravenösen CYC-Dosen in einer Dosierung von 500 mg/m² pro Dosis (maximale Einzeldosis 1 g) über 6 Monate verabreicht werden [122, 123].

Eine Übersichtsarbeit über 38 RCTs und Beobachtungsstudien zur Bewertung von Alkylantien (CYC und Chlorambucil) [13], die 1504 Patienten und 1573 Behandlungen umfasste und zwischen 1960 und 2000 veröffentlicht wurde, ergab für FRNS anhaltende Remissionsraten von 72% nach 2 Jahren und 36% nach 5 Jahren; für SDNS lagen die Remissionsraten bei 40% bzw. 24%. Die Remissionserhaltung nimmt mit der Zeit ab, d. h. 44-57 % nach 1 Jahr, 28-42 % nach 2 Jahren, 13-31 % nach 5 Jahren [124-128]. Die Wirkung kann bei Kindern unter 3-5,5 Jahren geringer sein [125, 127, 129].

Im Vergleich zu CsA-Behandlungen, die auf 6-12 Monate begrenzt waren (zwei RCTs), war der tatsächliche Prozentsatz der anhaltenden Remission nach 2 Jahren für Alkylantien höher, was darauf hindeutet, dass die Wirkung von Alkylantien nach Therapieende länger anhält als die von CsA [12]. Eine nicht randomisierte Vergleichsstudie ([130], n=46) deutet darauf hin, dass RTX bei der Erhaltung der Remission über 1 Jahr CYC nicht unterlegen ist. Die Cyclophosphamid-Behandlung sollte eingeleitet werden, nachdem der Patient eine Remission erreicht hat und das Rezidiv mit der empfohlenen PDN-Dosis behandelt wurde. In der veröffentlichten Literatur, die den Einsatz von CYC untersucht, wird nicht direkt darauf eingegangen, ob eine gleichzeitige Behandlung mit PDN notwendig ist, um Rezidive oder das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu verringern. Die beschriebene Fortführung von PDN oder der gleichzeitigen Verabreichung von PDN während der Behandlung mit CYC variiert in der Literatur stark. Die Protokolle reichen von PDN 10 - 40 mg/m² entweder täglich oder an alternierenden Tagen bis zu 60 mg/m² jeden zweiten Tag. Auch die schrittweise Reduktion von PDN bis zum Absetzen variierte stark [13, 96, 124, 131]. Aufgrund der beträchtlichen Unterschiede in der Praxis wurde die Verabreichung von CYC in Kombination mit oralem PDN an jedem zweiten Tag, beginnend mit einer Dosis von 40 mg/m² (1,5 mg/kg) und einer schrittweisen Reduktion auf 10 mg/m² (0,3 mg/kg) über die Dauer der Behandlung, vom Leitlinienausschuss als vernünftige Praxis angesehen. Orales PDN an alternierenden Tagen kann dazu beitragen, das Risiko einer Neutropenie zu Beginn der CYC-Behandlung zu verringern.

Toxizitätsprofil

Leukopenie trat bei 32,4% der Patienten unter CYC auf und war bei CYC als Monotherapie häufiger als bei CYC plus PDN-Protokollen (22/38 vs. 8/52) [13]. In der Meta-Analyse von Latta wurden reversible Alopezie bei 17,8%, Infektionen bei 1,5%, hämorrhagische Zystitis bei 2, % und Malignität bei 0,2% als unerwünschte Nebenwirkungen dokumentiert. Allerdings war die in vielen der einbezogenen Studien verwendete kumulative Dosis höher als die aktuellen Empfehlungen [13].

Studien, in denen niedrigere kumulative CYC-Dosen verwendet wurden [124, 132], berichten über eine transiente Leukopenie (7 bis 23 %) als häufigste unerwünschte Nebenwirkung, während transiente Alopezie und hämorrhagische Zystitis in <1 % auftraten. Es gibt jedoch keine Langzeitstudien bei Patienten, die mit niedrigeren CYC-Dosen behandelt wurden. Die Inzidenz gonadaler Dysfunktionen (Amenorrhoe und vorzeitige Menopause bei Frauen und Infertilität bei Männern und Frauen) ist abhängig vom Alter des Patienten, seinem Geschlecht und der kumulativen CYC-Dosis, unabhängig davon, wie das Medikament

verabreicht wird [133-135]. Daten aus 8 Studien mit 119 männlichen Patienten [13] zeigten ein stark dosisabhängiges Risiko für Infertilität (siehe ergänzende Tabelle S9)

Weibliche Patienten: CYC kann zu einem Mangel an Ovarialfollikeln sowie zur Schrumpfung und Fibrose der Eierstöcke führen. Frauen, die vor dem 25. Lebensjahr behandelt werden, haben ein geringeres Risiko für Infertilität als Frauen, die nach dem 30. Lebensjahr behandelt werden [136]. CYC wird mit kongenitalen (oder fetalen) Fehlbildungen in Verbindung gebracht und sollte in den ersten 10 Schwangerschaftswochen vermieden werden.

Bei Mädchen und jüngeren Frauen ist die Wahrscheinlichkeit eines Versagens der Eierstöcke bei CYC-Exposition geringer, da sie über eine größere ovarielle Reserve verfügen. So scheint es bei Frauen < 20 Jahren unwahrscheinlich zu sein, dass es bei einer Erstbehandlung mit CYC zu einer Ovarialinsuffizienz kommt (0 bis 4 %), während das Risiko bei Frauen > 30 (23 bis 54%) und > 40 (75%) Jahre signifikant höher ist [133, 137].

Männer: CYC verursacht eine Abnahme der Spermienzahl und kann bei höheren Dosen und längerer Behandlungsdauer zu einer irreversiblen Azoospermie führen. Der Schweregrad und das Risiko einer Gonadentoxizität aufgrund von CYC hängen von der Gonadenaktivität zum Zeitpunkt der Behandlung (präpubertäre vs. geschlechtsreife Männer) und der kumulativen Gesamtdosis ab. Es wird berichtet, dass bei Jungen und Männern nach 7 bis 9g CYC Hodenschäden auftreten; bei einigen Patienten ist eine Erholung dokumentiert [134]. Lentz et al. berichteten über kein erhöhtes Risiko einer Gonadenschädigung bei CYC-Gesamtdosen unter 168 mg/kg [138]. Die Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden, wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben.

Abwägung von Risiken und Nutzen

Alkylantien, insbesondere CYC, werden seit über 5 Jahrzehnten bei Kindern mit NS eingesetzt. In Anbetracht der Tatsache, dass andere Alkylantien, z. B. Chlorambucil, derzeit nur selten bei Kindern mit SSNS eingesetzt werden und im Vergleich zu CYC ein schlechteres Sicherheitsprofil aufweisen [13], haben wir uns auf CYC konzentriert. CYC ist relativ kostengünstig und die Therapieüberwachungsanforderungen umfassen relativ kostengünstige und leicht verfügbare Standardtests. Im Vergleich zu Wirkstoffen wie LEV, MMF und CNI wird CYC über einen kurzen Zeitraum verabreicht und zeigt nach dem Absetzen eine anhaltende Wirkung. Daher ist eine Sicherheitsüberwachung über einen kürzeren Zeitraum erforderlich. Das Risiko einer gonadalen Toxizität wird durch eine angemessene Begrenzung der kumulativen Gesamtdosis verringert. CYC sollte bei peri-pubertären Männern nur mit Vorsicht angewendet werden. Das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis ist bei oraler Therapie in der empfohlenen Dosis und unter Beibehaltung von Flüssigkeitszufuhr und Diurese sehr gering. Leukopenie/Neutropenie ist die am häufigsten zu erwartende unerwünschte Nebenwirkung, und eine Dosisanpassung ist Bestandteil aller Protokolle. Zu beachten ist, dass die Verwendung von CYC eine zusätzliche Behandlung mit oralem PDN erfordert, die eine weitere Steroidtoxizität fördern kann. Alles in allem sprechen die potenziellen Risiken von CYC für den Einsatz anderer steroidsparender Mittel, sofern verfügbar.

Levamisol

- Wir empfehlen die Gabe von Levamisol in einer Dosis von 2-2,5 mg/kg an alternierenden Tagen (mit einer Höchstdosis von 150 mg), nachdem eine Remission durch PDN in der empfohlenen Dosis erreicht wurde (Grad B, moderate Empfehlung).

- Wir empfehlen, falls verfügbar, die Bestimmung der ANCA-Antikörpertiter zu Beginn der Behandlung mit Levamisol, und alle 6-12 Monate während der Therapie (Grad X, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen die klinische Überwachung auf Hautausschlag sowie die Bestimmung eines grossen Blutbildes und der hepatischen Transaminasen alle 3-4 Monate unter der Therapie (Grad X, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Wirksamkeitsnachweis für Levamisol

Eine aktuelle internationale multizentrische RCT hat die Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von LEV verbessert. Gruppen (2018) [139] verglich die LEV-Therapie mit Placebo bei 99 Kindern mit FRNS oder SDNS und fand eine signifikante Reduktion der Rezidivanzahl nach 12 Monaten (RR der Rückfälle unter LEV 0,77, 95% CI 0,61 bis 0,97) [12]. So hatten 26% der Kinder in der LEV-Gruppe im Vergleich zu 6 % in der Placebogruppe nach 12 Monaten weiterhin eine anhaltende Remission. Acht in einer Metaanalyse zusammengefasste RCTs (474 Teilnehmer) [12] wiesen auf einen Vorteil von LEV gegenüber PDN, Placebo oder keiner Behandlung hin (RR 0,52, 95% CI 0,33 bis 0,82). Kleine vergleichende RCTs, in denen LEV mit CYC verglichen wurde [140, 141], ergaben keinen Unterschied in der Wirksamkeit, waren aber zu klein, um einen Unterschied zeigen zu können. Eine RCT ergab keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen MMF und LEV, die MMF-Spiegel wurden jedoch nicht gemessen [142]. Die Studien Gruppen 2018 [139] und Sinha 2019 [142] legen nahe, dass LEV bei FRNS wirksamer sein könnte als bei SDNS. In diesen neueren RCTs [139, 142] wurde eine Dosis von LEV von 2,5 mg/kg jeden zweiten Tag, maximal 150 mg, über 12 Monate verwendet. In den meisten anderen neueren Studien wurden Dosen von 2-3 mg/kg an alternierenden Tagen über 6-24 Monate verwendet. In einigen Beobachtungsstudien wurden Dosen von 2-2,5 mg/kg täglich über 4-24 Monate verwendet [143-149], wobei drei Studien [147-149] eine Reduktion der Rezidivraten bei Patienten nahelegen, die nicht auf Gabe von LEV an alternierenden Tagen angesprochen hatten. Diese Daten bedürfen zur Bestätigung weiterer adäquat größerer RCTs, die einen etwaigen Unterschied dann nachweisen könnten.

Toxizitätsprofil

Zu den häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen gehören Hautausschläge, Leukopenie und auffällige Leberfunktionstests. Diese sind generell transient und bei Absetzen der Therapie reversibel. In seltenen Fällen wurde über ANCA-positive Arthritis (2% in der Gruppe 2018 [139]), Hautausschlag und andere Vaskulitis-Symptome berichtet, die nach Absetzen von LEV abgeklungen sind.

Abwägung von Risiken und Nutzen

Während die meisten unerwünschten Nebenwirkungen transient und bei Absetzen reversibel sind, stellt die ANCA-positive Vaskulitis die größte Gefahr dar, insbesondere bei längerer Anwendung. Eine regelmäßige Überwachung, wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben, wird empfohlen. Bei positiven ANCA-Titern sollte die Therapie abgesetzt werden sollte.

Ausschleichen und Beenden der Therapie

Die verfügbaren Studien geben hierzu keine Auskunft. Ein Absetzen der Therapie ohne Ausschleichen der Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient eine

anhaltende Remission erreicht hat und seit mindestens 12 Monaten keine Steroide mehr einnimmt.

Allgemeine Überlegungen zur Anwendung von Levamisol

LEV ist ein Immunmodulator, der seit über drei Jahrzehnten bei NS eingesetzt wird. Seine geringen Kosten machen es zu einer nützlichen Option, insbesondere in ressourcenarmen Gebieten. Allerdings ist es in einigen Ländern nicht verfügbar. Das Fehlen von Nephrotoxizität und die einfache Überwachung sind weitere wichtige Vorteile. Bei der Einführung dieses Wirkstoffs bevorzugten einige Ärzte die Beibehaltung einer niedrig-dosierten PDN-Therapie für einige Monate an den Tagen, an denen kein LEV verabreicht wird.

Mycophenolat-Mofetil (MMF)/Mycophenolsäure (MPS)

- Bei der Therapie mit MMF empfehlen wir eine Anfangsdosis von 1200 mg/m² KOF/Tag (Höchstdosis 3000 mg), aufgeteilt in zwei orale Dosen alle 12 Stunden (Grad B, moderate Empfehlung).
- Alternativ empfehlen wir die Verwendung der entsprechenden MPS-Dosis, d.h. 360 mg MPS entsprechen 500 mg MMF (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, mit der MMF/MPS-Therapie noch unter laufender alternierender PDN-Therapie zu beginnen, da die immunsuppressive Wirkung von MMF/MPS verzögert eintritt (Grad C, schwache Empfehlung). Bei den meisten Kindern kann die alternierende PDN-Therapie dann innerhalb von 6-12 Wochen reduziert und abgesetzt werden.
- Es wird empfohlen, ein therapeutisches *Drug-Monitoring* mittels eines pharmakinetischen MPA-Kurzprofils (wie unten beschrieben) durchzuführen und darin als Mass der MPA-Exposition eine 12-Stunden-Mycophenolsäure (MPA)-AUC (*area under the curve*) von über 50 mg·h/L anzustreben, insbesondere bei Patienten, deren NS trotz Anwendung der empfohlenen Dosierung unter der MMF-Therapie nicht kontrolliert ist. (Grad B, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen, dass sexuell aktive weibliche Jugendliche MMF/MPS nur dann erhalten, wenn adäquate Verhütungsmassnahmen erfolgen (Grad X, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Dosierung und therapeutisches Drug-Monitoring

Die Standarddosis für MMF in RCTs beträgt 1200 mg/m² /Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen alle 12 Stunden oral mit einer maximalen Tagesdosis von 3000 mg. 500 mg MMF entsprechen 360 mg MPS. Die Patienten können mit der halben Dosis beginnen. Die Dosis kann nach einer Woche erhöht werden, wenn keine Nebenwirkungen auftreten, z. B. Leukopenie oder Magen-Darm-Beschwerden.

Überwachung

Die Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden, wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben. Die Indikationen für das therapeutische *Drug-Monitoring* sind unten aufgeführt.

Therapeutisches Drug-Monitoring von MPS

Die Bestimmung der Medikamentenspiegel von Mycophenolsäure (MPA) allein wird nicht empfohlen, da eine schlechte Korrelation mit der Wirksamkeit und Sicherheit bei einmaligen

Messungen vor der Verabreichung besteht [150, 151]. Bei Kindern mit NS, die eine MMF-Monotherapie erhalten und sich in Remission befinden, wurde eine MPA-Kurzprofil zur Bewertung der MPA-Exposition entwickelt [152], während ein solches Profil für Kinder, die MPS erhalten, nicht verfügbar ist. Das MPA-Kurzprofil erfordert drei Messungen von MPA im Plasma zu den Zeitpunkten 0 min (vor der Verabreichung, C_0), 60 min (C_1), 120 min (C_2) nach der Verabreichung) und ermöglicht eine gute Schätzung der MPA-AUC₀₋₁₂ unter Verwendung der Formel $eMPA - AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C_0 + 1,90 * C_1 + 1,52 * C_2$ [152]. Bei Kindern mit FRNS mit einer MPA-AUC₀₋₁₂ > 50 mg x h/l, die nach der Formel $eMPA - AUC = 7,75 + (6,49 * C_0) + (0,76 * C_{0,5}) + (2,43 * C_2)$ [108, 153] geschätzt wurde, war die Wirksamkeit von MMF ähnlich wie die von CsA [108]. Die letztgenannte Formel wurde ursprünglich bei erwachsenen herztransplantierten Patienten ermittelt, die gleichzeitig mit CsA behandelt wurden. Wir empfehlen, bei Patienten, bei denen trotz angemessener Dosierung keine Kontrolle des NS mit MMF-Therapie besteht, ein therapeutisches Drug-Monitoring mit dem Ziel einer $eMPA-AUC_{0-12} > 50$ mg x h/l durchzuführen. Zu diesem Zweck kann eine der oben genannten Formeln verwendet werden [108, 152, 153]. Es ist zu beachten, dass Immunoassays zur Bestimmung von MPA-Plasmaspiegeln aufgrund von Kreuzreaktivität mit MPA-Metaboliten 10-20 % höhere MPA-Plasmaspiegel messen als Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Massenspektrometrie (MS) [154, 155].

Wirksamkeit von MMF/MPS

Keine RCTs haben MMF oder MPS mit PDN bei Kindern mit FRNS oder SDNS verglichen. In zahlreichen Beobachtungsstudien [156-160] (Tabelle S8) wurde jedoch berichtet, dass MMF oder MPS bei der Aufrechterhaltung der Remission bei Kindern mit FRNS oder SDNS wirksamer sind als PDN alleine. In diesen Studien konnte die Rezidivquote unter MMF/MPS um etwa 50% gesenkt werden, was eine Dosisreduzierung oder das Absetzen von PDN ermöglichte. Die relative Wirksamkeit von MMF/MPS bei Kindern mit FRNS oder SDNS wurde nicht speziell in Studien verglichen.

In vier RCTs wurde MMF mit anderen steroidsparenden Immunsuppressiva bei FRNS und SDNS verglichen. Drei RCTs verglichen MMF mit CsA bei 142 Kindern. Zwei RCTs [107, 108], zusammengefasst in einer Metaanalyse, fanden keinen Unterschied zwischen MMF und CsA in der Anzahl der Kinder mit Rezidiven (82 Kinder: RR 1,90, 95% CI 0,66 bis 5,46) [12]. Allerdings war die Rezidivrate/Jahr bei Kindern, die mit MMF behandelt wurden, höher als bei CsA (3 Studien, 142 Kinder: mittlere Differenz 0,83, 95 % KI 0,33 bis 1,33), wenn eine dritte Studie einbezogen wurde [12]. Eine RCT verglich MMF mit LEV und fand keinen Unterschied zwischen den Behandlungen in der Anzahl der Kinder mit Rezidiven nach 12 Monaten [142]. Die MPA-Werte wurden in dieser Studie nicht gemessen.

In drei Beobachtungsstudien mit 312 Kindern mit FRNS oder SDNS wurde MMF mit TAC [14, 110] oder CsA [111] verglichen. Die MPA-Spiegel wurden in diesen Studien nicht überwacht. In zwei dieser Studien [14, 111] wurde festgestellt, dass CNIs im Vergleich zu MMF eine bessere Wirksamkeit bei der Remissionserhaltung haben, obwohl unerwünschte Nebenwirkungen bei CNIs häufiger auftraten.

Toxizitätsprofil

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von MMF sind Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö und Gewichtsverlust. Dies ist bei magensaftresistenten MPS weniger häufig. Einige Personen vertragen MMF jedoch besser als MPS. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind Leukopenie, Anämie und erhöhte hepatische

Transaminasen. Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind selten und in der Regel leicht. Die Überwachung auf Nebenwirkungen sollte wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben durchgeführt werden. MMF/MPS ist in den ersten Monaten der Schwangerschaft teratogen, daher sollten alle sexuell aktiven weiblichen Jugendlichen während der MMF/MPS-Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bei männlichen Patienten, die MMF/MPS nach einer Nierentransplantation erhalten haben, zeigen neuere Erkenntnisse und eine große Metaanalyse verschiedener Medikamente [161], dass das Risiko für angeborene Fehlbildungen mit dem der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [162].

Allgemeine Überlegungen zum Nutzen/Risiko der Anwendung von MMF/MPS

Die erfolgreiche und sichere Anwendung von MMF bei Kindern mit FRNS und SDNS ist inzwischen umfassend dokumentiert, wobei in den Studien nicht zwischen diesen Gruppen unterschieden wurde. In der klinischen Praxis scheint MMF bei Kindern mit FRNS wirksamer zu sein. Seine Vorteile bestehen darin, dass es im Vergleich zu CNI keine Nephrotoxizität und keine kosmetischen Nebenwirkungen aufweist.

Ausschleichen und Absetzen von MMF/MPS

Es gibt keine Studien über die Dauer der Anwendung von MMF/MPS oder über den Zeitpunkt des Absetzens von MMF/MPS. Wenn das Kind unter der Therapie über die mindestens 12 Monate lang in anhaltender Remission ist bzw. das NS kontrolliert ist, kann erwogen werden, MMF über 3-6 Monate zu reduzieren und dann abzusetzen. Wie bei den CNI besteht der Vorteil des Ausschleichens der MMF-Dosis gegenüber einem abrupten Absetzen darin, dass im Falle einer Proteinurie die erneute Gabe von MMF in der ursprünglichen Dosis ausreichen kann, um ein Rezidiv zu vermeiden und gleichzeitig festzustellen, dass das Kind weiterhin eine Erhaltungstherapie benötigt. Die Anwendung über längerer Zeiträume kann in Betracht gezogen werden, insbesondere im peri-pubertären Alter oder bei vorheriger schwerer Steroidtoxizität.

Rituximab

- Wir empfehlen den Einsatz von RTX als steroidsparendes Medikament bei Kindern mit FRNS oder SDNS, die nach einer Behandlung mit mindestens einem anderen steroidsparenden Medikament in adäquater Dosis nicht auf die Therapie angesprochen haben, insbesondere bei mangelnder Therapieadhärenz (Grad B, moderate Empfehlung). Dies ist besonders empfehlenswert ab einem Alter von 7-9 Jahren sowohl im Hinblick auf die Sicherheit als auch auf die Wirksamkeit (Grad C, schwache Empfehlung).
- Bei der Anwendung von RTX empfehlen wir eine Dosierung von 375 mg/m² pro Infusion, insgesamt 1-4 Infusionen (maximale Einzeldosis 1000 mg), die Gabe vorzugsweise, wenn der Patient in Remission ist (Grad C, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen die Überwachung der CD19(+)-Gesamt-B-Zellzahl vor Beginn der RTX-Behandlung und 7 Tage nach der RTX-Infusion, um eine ausreichende B-Zell-Depletion sicherzustellen, die durch eine absolute CD19-Zellzahl < 5 Zellen/mm³ oder < 1% der Gesamtlymphozyten angezeigt wird (Grad B, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, das Serum-IgG zu Beginn und in regelmäßigen Abständen nach der RTX-Behandlung zu überwachen, um eine Hypogammaglobulinämie (IgG unterhalb des altersbedingten Normalbereichs) zu diagnostizieren (Grad B, starke Empfehlung).

- Wir empfehlen eine Prämedikation mit Paracetamol/Acetaminophen, Antihistaminika und/oder Steroiden (Grad B, mäßige Empfehlung)
- Nach Verabreichung der RTX-Infusion(en) empfohlen wir, die orale PDN-Therapie und andere steroidsparende Medikamente innerhalb von 2-3 Monaten schrittweise abzusetzen (Grad B, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Was das Dosierungsschema anbelangt, so sah die ursprüngliche RTX-Therapie für Lymphompatienten eine wöchentliche intravenöse Infusion von 375 mg/m² mit 4 Dosen vor. Die in den verfügbaren RCTs und Beobachtungsstudien bei Kindern mit FRNS/SDNS verwendeten RTX-Protokolle umfassten 1, 2, 4 und 7 Infusionen. Zusätzlich zu den Unterschieden in der Anzahl der RTX-Infusionen gab es auch Unterschiede in der RTX-Dosierung, die von 375 bis 1500 mg/m² pro Behandlung reichte, wobei in den meisten Studien 375 mg/m² verwendet wurden. Die Dosis von 750 mg/m² war nicht mit einer besseren Ansprechrate als 375 mg/m² assoziiert, jedoch wurde eine niedrigere RTX-Dosis (100 mg/m²) mit dem Risiko eines früheren Rezidivs assoziiert (Übersicht in [163] und in [164]). Was die Anzahl der Infusionen pro RTX-Behandlungszyklus betrifft, so wurde die Verwendung einer einzigen Infusion in der Standarddosis mit anschließender Überwachung der CD19(+)-Zellen nach 7 Tagen aus Studien abgeleitet, die bei Erwachsenen mit ANCA-assoziiierter Nierenvaskulitis und membranöser Nephropathie durchgeführt wurden. Wenn 7 Tage nach der Infusion der Prozentsatz der gesamten B-Zellen < 1 % der gesamten Lymphozyten beträgt, deutet dies auf eine ausreichende B-Zell-Depletion hin [165]. Eine Rekonstitution der B-Zellen ist definiert, wenn die absolute Zahl der Gesamt-B-Zellen > 5/mm³ ist [166].

Wirksamkeit von RTX

In den letzten zehn Jahren hat eine Reihe von RCTs gezeigt, dass RTX als steroidsparende Behandlung kurzfristig relativ sicher und im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva relativ wirksam ist. Die Studien unterscheiden sich jedoch in Bezug auf die Populationen, die Anzahl der RTX-Dosen, die zusätzlich verabreichten Medikamente und die Vergleichsgruppen. Im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva muss bei der klinischen Entscheidung berücksichtigt werden, dass es bislang bei mit RTX behandelten Patienten keine Langzeitnachbeobachtungen gibt.

In acht RCTs wurde die Wirksamkeit von RTX bei Kindern mit FRNS oder SDNS untersucht. In vier RCTs wurden 1 bis 4 Dosen von RTX bei Kindern mit SDNS und CNI-Abhängigkeit mit Placebo [167, 168] oder CNIs [169, 170] verglichen. Vier Studien verglichen 1 bis 2 Dosen RTX bei Kindern mit SDNS oder FRNS unter niedrig-dosiertem PDN mit TAC [171], niedrig-dosiertem PDN [172, 173] oder niedrig-dosiertem MMF [174]. Eine Metaanalyse zeigte, dass die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten um 80 % und innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung um 50% zurückging [12]. Eine längere Remissionsdauer wurde bei Kindern beobachtet, deren Rezidive zuvor mit PDN allein behandelt worden waren [172, 173]. Darüber hinaus zeigte eine große retrospektive Studie, in der der Einsatz von RTX bei mehr als 500 Kindern mit FRNS/SDNS untersucht wurde, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei den Patienten um 19 % höher war, wenn sie vor der RTX-Behandlung ein zusätzliches steroidsparendes Immunsuppressivum erhielten, und dass ein jüngeres Alter bei der ersten Infusion mit einem früheren Rezidiv verbunden war [164, 175, 176].

Toxizitätsprofil

Die unerwünschten Nebenwirkungen beschränkten sich im Allgemeinen auf leichte Infusionsreaktionen. Es wurde keine Zunahme von Infektionen berichtet. Die RTX-bedingte Neutropenie (*RTX-related neutropenia*, RRN) ist in der Literatur gut dokumentiert, obwohl der genaue Mechanismus nicht genau bekannt ist. Bei Kindern geht RRN in der Regel nicht mit schweren bakteriellen oder viralen Infektionen einher, und die meisten der gemeldeten Infektionen sind selbstlimitierend. Eine Supplementierung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) ist möglicherweise nicht erforderlich, insbesondere bei spät einsetzender Neutropenie, d. h. Neutropenie, die 4 Wochen nach der letzten RTX-Infusion auftritt [177-179].

In den RCTs zur Anwendung von RTX bei Kindern mit SSNS wurden keine Todesfälle oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet. Während es Fallberichte über tödliche Lungenfibrose, immunvermittelte Colitis ulcerosa, fulminante Myokarditis und *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie nach der Anwendung von RTX bei Kindern mit SSNS gibt, wurden in einer retrospektiven Untersuchung von 511 Kindern mit SSNS, die mit RTX behandelt wurden [180], nur zwei Kinder mit lebensbedrohlichen, aber nicht tödlichen Komplikationen (*Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie, Myokarditis) festgestellt. Allerdings wurde bei Patienten, die mit RTX behandelt wurden, insbesondere bei jungen Patienten mit SSNS, eine anhaltende und signifikante Reduktion der gesamten *Memory*- und *Switched-Memory*-B-Zellen zusammen mit einer Hypogammaglobulinämie nachgewiesen [181].

Monitoring

Der Ausschluss bestimmter Infektionen und die Überwachung auf Nebenwirkungen sollten wie in den Tabellen 4 und 5 angegeben erfolgen.

Allgemeine Erwägungen zu Risiko und Nutzen

Die Behandlung mit RTX hat sich sowohl bei FRNS als auch bei SDNS als einigermaßen sicher und wirksam erwiesen. Angesichts des ungewissen langfristigen Sicherheitsprofils ist es ratsam, RTX als steroidsparendes Mittel der zweiten Wahl bei Kindern einzusetzen, bei denen die Therapie mit einem steroidsparenden Mittel der ersten Wahl nicht anschlägt. Da Langzeitnebenwirkungen wie Hypogammaglobulinämie wahrscheinlicher und die Wirksamkeit bei jüngeren Kindern weniger überzeugend zu sein scheinen, sollte die Anwendung von RTX älteren Kindern vorbehalten werden.

Wiederholung der Infusionsbehandlung mit RTX

Nach der ersten RTX-Behandlung wurden verschiedene Ansätze für die Wiederholung der Behandlung vorgeschlagen, die sich entweder auf ein Krankheitsrezidiv, auf die B-Zell-Rekonstitution oder auf die seit der ersten Behandlung verstrichene Zeit stützen. Es gibt keine Belege dafür, welcher Ansatz der richtige ist [164]. Auf der Grundlage einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Untersuchung haben 30 von 346 eingeschlossenen Kindern bis zu sieben RTX-Infusionen (hauptsächlich in einer Dosierung von 375 mg/m²/Infusion) mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil (am häufigsten Hypogammaglobulinum, gefolgt von Infektionen und Neutropenie) und guter Wirksamkeit vertragen [182].

Ausschleichen und Absetzen anderer Immunsuppressiva nach RTX-Gabe

Es ist nicht bekannt, inwieweit andere Immunsuppressiva nach der Verabreichung von RTX ausgeschlichen oder abgesetzt werden sollten. In den meisten Studien wurde PDN an alternierenden Tagen innerhalb von 2 Monaten abgesetzt, bevor CNI reduziert und abgesetzt wurde. Wenn Patienten MMF und Mizoribin einnahmen, wurden diese Medikamente nach der ersten RTX-Dosis abgesetzt. In einer kürzlich durchgeführten Studie [180] wurde nachgewiesen, dass das Ansprechen auf die Behandlung sowohl von der RTX-Dosis als auch von der Anwendung einer Erhaltungsimmunosuppression abhängt. Die Studien dokumentierten, dass bei Patienten mit kompliziertem FRNS- und SDNS-Verlauf die Verabreichung einer "niedrigen Dosis", d. h. 375 mg/m² RTX, und die Erhaltungsimmunosuppression (IS), am häufigsten mit MMF, in einigen Fällen aber auch mit CNI oder oralem PDN, im Hinblick auf die mediane rezidivfreie Zeit gleichwertig war mit der Verabreichung höherer Dosen ohne Erhaltungstherapie nach RTX [180]. Bei SDNS wurde in einer kleinen prospektiven Kohortenstudie festgestellt, dass das rezidivfreie Überleben 12 Monate nach der RTX-Therapie bei Kindern, die MMF erhielten, höher war als bei Kindern, die kein MMF erhielten [183]. Eine RCT zur Evaluierung der MMF-Behandlung nach der RTX-Behandlung bei "kompliziertem" FRNS und SDNS zeigte, dass dieser Ansatz bei 80 % der Patienten zur Prevention eines Rezidivs hilfreich war [166]. Derzeit läuft eine RCT, in der eine MMF-Erhaltungstherapie mit wiederholten RTX-Infusionen bei Kindern mit SDNS verglichen wird (RITURNS II Studie, NCT03899103). Der Einsatz von CNIs im Anschluss an RTX-Infusionen könnte ebenso hilfreich sein, wurde jedoch noch nicht formell untersucht. Die Daten deuten darauf hin, dass bei Kindern mit SDNS, das mit RTX allein nicht kontrolliert werden kann, nach nachfolgenden RTX-Infusionen die Strategie, ein orales steroidsparendes Medikament (MMF oder ein CNI) für mindestens 6 Monate fortzuführen, eine anhaltende Remission fördern kann.

Absetzen von RTX

Wie bei allen steroidsparenden Medikamenten und erst recht bei RTX aufgrund seiner lang anhaltenden Wirkung sollten die RTX-Infusionen abgesetzt werden, sobald das NS des Kindes unter der Therapie kontrolliert ist.

Andere monoklonale Anti-CD20-Antikörper

Neben RTX wurden bei der Behandlung des SSNS auch andere monoklonale Antikörper eingesetzt, die die B-Zellen als Ziel haben, deren Funktion modulieren oder die Plasmazellen depletieren.

Ofatumumab

Ofatumumab ist, im Gegensatz zu Rituximab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper. In einem Fallbericht wurden zwei Jungen im Alter von 3 und 14 Jahren mit persistierendem SSNS beschrieben, die allergisch auf Rituximab reagiert hatten. Beide Kinder erreichten nach der Verabreichung einer Einzeldosis von Ofatumumab eine anhaltende Remission von mehr als 12 Monaten [184]. In einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie zum Vergleich von RTX und Ofatumumab wurden jedoch 140 Kinder mit SDNS randomisiert und es wurde festgestellt, dass es keinen Unterschied im Prozentsatz der Kinder gab, die nach 12 oder 24 Monaten einen Rezidiv entwickelten [185].

Kombination von mehr als einem steroidsparenden Medikament

- Wir empfehlen, Kinder mit schwerem FRNS oder SDNS bei fehlender Remission trotz Therapie mit mindestens einem steroidsparenden Medikament in adäquater Dosierung oder dem Vorliegen einer signifikanten Behandlungstoxizität, in eine klinische Studie einzuschließen, falls verfügbar (Grad X, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Für die Kombination verschiedener steroidsparender Medikamente gibt es keine ausreichende Evidenz. Es gibt keine RCTs, die die Kombination von CNI plus MMF mit CNI oder MMF allein vergleichen. Es existiert eine einzige Beobachtungsstudie mit 130 pakistanischen Kindern mit SSNS. Von diesen Kindern sprachen 20 suboptimal auf MMF an, so dass CsA hinzugefügt wurde. 19 der 20 Kinder profitierten davon, aber nur 4 hatten eine vollständige Remission und 9 der Kinder waren CNI-abhängig. In einer retrospektiven Studie über den Einsatz von RTX [180] wurde festgestellt, dass die prolongierte Gabe von MMF oder anderen steroidsparenden Medikamenten im Anschluss an einen einzigen RTX-Zyklus bei denjenigen, die eine niedrige RTX-Dosis (375 mg/m² pro Zyklus) erhielten, eine stabile Remission herbeiführte, während bei denjenigen, die höhere RTX-Dosen (750 mg/m² oder mehr) erhielten, kein größerer Nutzen zu verzeichnen war. Wir schlagen vor, dass bei Kindern mit FRNS oder SDNS, die mit mehr als einem Immunsuppressivum behandelt werden (d. h. mit einem steroidsparenden Medikament plus Erhaltungs-PDN oder CNI plus MMF), das Medikament mit den toxischsten Nebenwirkungen abgesetzt wird.

Andere steroidsparende Medikamente

- Wir empfehlen, dass Mizoribin, Azithromycin, Azathioprin oder adrenocorticotropes Hormon (ACTH) nicht zur Behandlung von Kindern mit SSNS eingesetzt werden (Grad B, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Eine einzelne RCT ergab keinen definitiven Nutzen von Azithromycin im Vergleich zu PDN bei der ersten Episode von SSNS [57]. Einzelne RCTs ergaben keinen Nutzen von Azathioprin, ACTH oder Mizoribin bei Kindern mit FRNS/SDNS [186-188].

Supportive Maßnahmen

Management von Volumenstatus, Ödemen und Blutdruck

Allgemeine Maßnahmen

- Wir empfehlen, den Volumenstatus eines Kindes im akuten nephrotischen Zustand zu beurteilen (Grad A, starke Empfehlung).
- Eine routinemäßige Flüssigkeitsrestriktion bei SSNS-Patienten wird nicht empfohlen (Grad C, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen eine Flüssigkeitsrestriktion im Falle von Hyponatriämie (< 130 meq/L) und/oder schwerer Ödemen unter stationären Bedingungen (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen eine kochsalzarme Diät (empfohlene Höchstdosis: 2-3 meq/kg/Tag) im akuten nephrotischen Zustand und bei Rezidiven mit mäßigen oder schweren

Ödemen und eine normale Salzzufuhr in der Remissionsphase (Grad C, mäßige Empfehlung).

- Wir empfehlen, alle Kindern mit SSNS auf Bluthochdruck zu monitorieren und bei Kindern mit bestätigter, anhaltender arterieller Hypertonie den aktuellen Leitlinien für Hypertonus im Kindesalter zu folgen (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir raten von der Verabreichung von ACEi oder ARBs bei SSNS zur Kontrolle von Ödemen oder Bluthochdruck bei Rezidiven ab (Grad X, starke Empfehlung).

Im Falle einer Hypovolämie oder AKI

- Bei Patienten mit Anzeichen von Hypovolämie empfehlen wir aufgrund des Risikos für Thrombosen, für einen hypovolämischen Schocks und für ein akutes Nierenversagen, keine Diuretika zu verabreichen und ACEi oder ARBs abzusetzen (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, bei Patienten mit Anzeichen einer Hypovolämie (einschließlich Oligurie, AKI, verlängerter Rekapillarierungszeit, Tachykardie und abdominalen Beschwerden) 20 % oder 25 % Albumininfusionen zu verabreichen und Furosemid (1-2 mg/kg i.v.) in der Mitte und/oder am Ende der Infusion zu verabreichen, wenn eine Euvolämie wiederhergestellt wurde und die Urinausscheidung noch unzureichend ist (Grad C, moderate Empfehlung).
- Im Falle eines hypovolämischen Schocks und/oder einer arteriellen Hypotonie empfehlen wir die Verabreichung von 4 % oder 5 % Albumin-Infusionen ohne Gabe von Furosemid (Grad C, schwache Empfehlung).
- Bei einem akuten Nierenversagen (AKI) ohne Hypovolämie empfehlen wir ein allgemeines AKI-Management, einschließlich Flüssigkeitsmanagement, Vermeidung nephrotoxischer Substanzen und ggf. Anpassung der Medikamentendosierung (Grad X, starke Empfehlung).

Behandlung von schweren Ödemen

- Bei Patienten mit schweren Ödemen empfehlen wir Infusionen von 20 %igem oder 25 %igem Albumin in einer Dosis von 0,5-1 g/kg über einen Zeitraum von 4-6 Stunden und die Gabe von Furosemid (1-2 mg/kg i.v. über 5-30 Minuten) in der Mitte und/oder am Ende der Infusion, sofern keine ausgeprägte intravaskuläre Volumenkontraktion und/oder Hyponatriämie vorliegt (Grad C, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen eine vorsichtige Anwendung von Albumininfusionen - insbesondere bei hypertensiven Patienten oder bei Patienten mit verminderter Urinausscheidung, um eine Hypervolämie und ein Lungenödem zu vermeiden (Grad X, starke Empfehlung).
- Bei einem flüssigkeitsüberladenen, ödematösen, hypertensiven Kind wird empfohlen, eine antihypertensive Behandlung mit Diuretika in Kombination mit Flüssigkeits- und Salzrestriktion in Betracht zu ziehen (Grad C, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Schwere Ödeme bei SSNS können entweder mit einer intravaskulären Volumenkontraktion (Hypovolämie, "*underfilled patient*"), einem normalen intravaskulären Volumen oder einer Hypervolämie ("*overfilled patient*", volumenüberladener Patient) verbunden sein [189-192]. Alle Maßnahmen sollten auf die klinische Beurteilung des Ödemgrads und des Volumenstatus abgestimmt werden (Abb. 4). Klinische Indikatoren für eine intravaskuläre

Volumenkontraktion sind periphere Vasokonstriktion (verlängerte Rekapillarierungszeit), Tachykardie, Hypotonie, Oligurie, AKI oder ein verminderter Herz-/Thorax-Quotient im Röntgenbild. Dagegen wäre Hypertension hinweisend auf einen volumenüberladenen Patienten. Mäßige Ödeme sind nicht gefährlich, allerdings kann eine übermäßige Flüssigkeitsrestriktion und/oder der Einsatz von Diuretika zu AKI, hypovolämischem Schock und Thrombosen führen. Die Messung der fraktionierten Natriumausscheidung im Urin kann bei der Unterscheidung zwischen hypovolämischen und volumenüberladenen Patienten hilfreich sein [193]. Bei einer Hyponatriämie < 130 meq/L (nach Berücksichtigung einer fälschlichen Hyponatriämie aufgrund einer Hyperlipidämie [194]) ist eine Flüssigkeitsrestriktion angezeigt. Bei der Verabreichung von Albumininfusionen empfehlen wir eine sorgfältige Überwachung der Vitalparameter während und nach der Albumininfusion, da als Komplikation Lungenödem und Bluthochdruck auftreten kann.

Aufgrund des Risikos von Thrombosen und AKI bei Kindern mit Hypovolämie empfehlen wir, bei unkomplizierten Ödemen keine Diuretika zu verabreichen. Wenn bei schweren Ödemen Diuretika erforderlich sind, sollte zunächst eine intravaskuläre Volumendepletion ausgeschlossen werden. Diuretika sollten nur mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung des Volumenstatus eingesetzt werden. In ähnlicher Weise raten wir von der Verabreichung von ACEi oder ARBs zur Kontrolle des Bluthochdrucks bei SSNS ab.

Die berichtete Prävalenz von Bluthochdruck bei SSNS im Kindesalter variiert zwischen 7 und 34% [195-200]. Bluthochdruck kann bei Kindern mit SDNS und FRNS [200] und auch bei Kindern in Remission und/oder 1-10 Jahre ohne Medikamente [196] auftreten, insbesondere bei positiver Familienanamnese [195, 196]. Die Ätiologie ist multifaktoriell und umfasst Nebenwirkungen von Medikamenten, insbesondere von Glukokortikoiden und CNIs, sowie eine Volumenüberladung aufgrund einer unsachgemäßen Verwendung von Albumininfusionen während der Rezidive. Die Auswahl eines blutdrucksenkenden Medikaments im akuten nephrotischen Zustand und/oder die supportiven allgemeinen Maßnahmen (moderate Flüssigkeitsrestriktion und salzarme Ernährung) sollten daher sorgfältig an den Volumenstatus des Kindes angepasst werden. Bei Kindern mit chronischer Hypertonie in Remission verweisen wir auf die aktuellen Hypertonie-Leitlinien [201, 202].

Prävention von Thrombosen

- Wir empfehlen, Immobilisierung (Grad X, starke Empfehlung) und intravaskuläre Volumenkontraktion (Grad C, moderate Empfehlung) während akuter nephrotischer Episoden zu vermeiden.
- Wir empfehlen, Patienten und Angehörige über mögliche Risikofaktoren und Symptome thromboembolischer Komplikationen aufzuklären (Grad X, mäßige Empfehlung).
- Wir empfehlen keine routinemäßige prophylaktische Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung bei Kindern und Jugendlichen im akuten nephrotischen Stadium (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen, eine prophylaktische Antikoagulation während eines Rezidivs zu erwägen, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bei dem Patienten identifiziert wurde (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen, dass Kinder mit bekannter familiärer thrombophiler Prädisposition und solche mit Laborindikatoren, die auf eine mögliche familiäre Prädisposition hindeuten,

von einem Hämatologen bzw. Gerinnungsspezialisten untersucht werden (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Kinder im akuten nephrotischen Zustand haben ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse, nicht aber in Remission. Das klinische Spektrum thromboembolischer Ereignisse umfasst zerebrale Venenthrombosen, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und arterielle Infarkte. Die Mehrzahl der Kinder hat eher tiefe Venenthrombosen als arterielle Thrombosen [203, 204]. Die gemeldete Inzidenz symptomatischer thromboembolischer Ereignisse, die hauptsächlich innerhalb von 3 Monaten nach Krankheitsbeginn diagnostiziert werden [204], liegt bei allen Formen des NS bei etwa 3% mit Höhepunkt im Kindes- und Jugendalter (zusammengefasst in [205]) und ist deutlich niedriger als bei Erwachsenen (27%). Die Inzidenz ist bei Kindern mit SSNS (1,5%) niedriger als bei kompliziertem NS/SRNS (3,8%) [206]. Zu den assoziierten Risikofaktoren gehören krankheitsbedingte Hyperkoagulabilität, Hypovolämie, Immobilisierung, Infektionen mit notwendiger Hospitalisierung, einliegende zentralvenöse Katheter und eine zugrunde liegende hereditäre thrombotische Veranlagung [204, 207, 208]. Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine routinemäßige prophylaktische Antikoagulation während des akuten nephrotischen Zustands bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen. Es ist essentiell, das individuelle klinische Risikoprofil jedes Kindes zu beurteilen, indem eine detaillierte Anamnese zu früheren thromboembolischen Ereignissen und familiärer Veranlagung erhoben, der Volumenstatus bewertet und iatrogene thrombotische Risikofaktoren vermieden werden. Wenn eine präventive Antikoagulation auf der Grundlage des individuellen klinischen Risikoprofils erforderlich ist, empfehlen wir die Verwendung von niedermolekularem Heparin [209]. Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung für eine thrombozytenaggregationshemmende Behandlung mit Aspirin bei Kindern mit NS vor.

Prävention und Behandlung von viralen und bakteriellen Infektionen

Antibiotika

- Wir schlagen vor, dass Kinder mit SSNS nicht routinemäßig eine antibiotische Prophylaxe erhalten sollten (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen eine sofortige antibiotische Behandlung bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, eine Peritonitis mit intravenösen Antibiotika wirksam gegen *Streptococcus pneumoniae* zu behandeln (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen eine Cotrimoxazol-Prophylaxe für Patienten während der CD19+ B-Zell-Depletion unter RTX-Therapie, wenn sie zusätzliche immunsuppressive Begleitmedikationen erhalten (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Infektionen stellen bei Kindern mit SSNS ein großes Problem dar. Kinder mit SSNS sind nicht nur während der Rezidive gefährdet für Infektionen (insbesondere mit verkapselten Bakterien wie Pneumokokken), weil sie IgG und Komplement-Opsonine mit dem Urin verlieren, sondern auch aufgrund der immunsuppressiven Erhaltungstherapie (Glukokortikoide oder Immunsuppressiva) während der Remission. 30% bis 50% der Infektionen sind auf eine Pneumokokkeninfektion zurückzuführen, der Rest auf gramnegative Bakterien,

hauptsächlich *E. coli* [29, 210-214]. Diese Infektionen können schwerwiegend sein: 60% der NS-assoziierten Todesfälle sind auf eine Infektion zurückzuführen [210]. Prophylaktische Antibiotika sind jedoch nicht indiziert, da sie das Auftreten einer Sepsis nicht signifikant reduzieren.

Die primäre Peritonitis ist eine der häufigsten schwerwiegenden Infektionen bei hospitalisierten Kindern mit NS [215], mit einer gemeldeten Inzidenz von 1,5-16 % [211, 212, 216, 217] während eines Rezidivs [218] oder selten als Erstmanifestation des NS [219]. Eine Peritonitis kann selbst auch ein Rezidiv auslösen [220]. Immunsuppressive Medikamente und Defekte in humoralen und unspezifischen Immunmechanismen spielen zusätzlich eine Rolle [221, 222]. Bei Patienten mit abdominellen Schmerzen oder Beschwerden und Fieber sollte eine diagnostische Parazentese mit mikrobiologischer und biochemischer Analyse in Betracht gezogen werden [211, 223, 224], insbesondere bei unzureichendem Ansprechen auf die initial empirisch begonnene Antibiotikatherapie. Während die mikrobiologischen Ergebnisse der Peritonealflüssigkeit abgewartet werden, empfehlen wir eine sofortige Behandlung mit IV-Antibiotika gegen *S. pneumoniae* wie Cephalosporine oder hochdosiertes Amoxicillin. IVIG in Kombination mit parenteralen Antibiotika kann nützlich sein, um septische Episoden bei Kindern mit niedrigen Plasma-IgG-Werten zu behandeln.

Peritonitis

Es gibt keine kontrollierten Studien über den Einsatz einer Penicillinprophylaxe zur Prävention einer Peritonitis bei Kindern mit NS [211].

Pneumocystis jirovecii

In Anbetracht der geringen Inzidenz, aber hohen Mortalität der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und der medikamentösen Nebenwirkungen einer Therapie wird empfohlen, bei Patienten unter RTX-Therapie während der CD19+ B-Zell-Depletion eine Cotrimoxazol-Prophylaxe durchzuführen, wenn sie eine zusätzliche Immunsuppression erhalten [225]. Die prophylaktische Cotrimoxazol-Dosierung wird mit 5-10 mg Trimethoprim (TMP)/kg pro Tag oder 150 mg TMP/m² pro Tag bei Säuglingen (im Alter von mindestens 4 Wochen) und Kindern empfohlen, die als einmalige Tagesdosis oder in zwei geteilten Dosen alle 12h dreimal wöchentlich (an aufeinanderfolgenden oder alternierenden Tagen) mit einer max. TMP-Dosis von 320 mg/Tag verabreicht werden [226]. Die orale Dosierung bei Jugendlichen beträgt 80 bis 160 mg TMP täglich oder 160 mg TMP 3-mal pro Woche [227]. Eine 50%ige Dosisreduktion von Cotrimoxazol ist erforderlich, wenn die eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m² ist, und Cotrimoxazol wird nicht empfohlen, wenn die eGFR < 15 ml/min pro 1,73 m² ist.

Immunglobulin-Infusionen

- Wir empfehlen, präventive IVIG-Infusionen bei anhaltend niedrigen Gesamt-IgG-Plasmaspiegeln (z. B. im Zusammenhang mit RTX-Infusionen) und wiederkehrenden und/oder schweren Infektionen in Betracht zu ziehen (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Bei Kindern mit SSNS können die zirkulierenden IgG-Spiegel aufgrund von Urinverlusten während der Rezidive extrem niedrig sein. Die routinemäßige Gabe von prophylaktischen intravenösen Immunglobulinen (IVIGs) ist nicht indiziert, da die IgG-Spiegel nach einer Remission sich schnell wieder normalisieren. Bei niedrigen Gesamt-IgG-Plasmaspiegeln und

gleichzeitig rezidivierenden und/oder schweren Infektionen können jedoch prophylaktische IVIG-Infusionen erwogen werden, ähnlich wie bei der Behandlung einer sekundären Hypogammaglobulinämie, die auf andere Ursachen als SSNS zurückzuführen ist [228]. So empfehlen wir, bei Patienten mit rezidivierenden und/oder schweren Infektionen eine prophylaktische IgG-Substitution im Falle einer RTX-induzierten Hypogammaglobulinämie zu erwägen. Familien von Kindern, die immunsuppressiv behandelt werden und erniedrigte IgG-Spiegel aufweisen, sollten über das erhöhte Infektionsrisiko, die sofortige ärztliche Untersuchung bei Fieber und die anschließende sofortige Gabe von Antibiotika bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion und zusätzlich IVIG bei einer schweren und/oder bakteriellen Infektion aufgeklärt werden [228].

Impfungen

- Wir empfehlen, den Impfstatus des Kindes bei Krankheitsbeginn zu überprüfen und alle Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen nach dem für gesunde Kinder empfohlenen Impfschema ohne Verzögerung zu verabreichen, insbesondere gegen Bakterien mit Polysaccharidkapsel (Pneumokokken, Meningokokken, *Hämophilus influenzae*) (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen die jährliche Verabreichung eines inaktivierten Grippeimpfstoffs (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen anti-COVID-19-Impfungen bei Kindern mit SSNS entsprechend den nationalen Empfehlungen (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen die Einhaltung der nationalen Impfrichtlinien für die Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen bei immungeschwächten Patienten (Grad A, starke Empfehlung)
- Wir empfehlen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Patienten mit hochdosierter Immunsuppression und in den ersten 6 Monaten nach RTX-Behandlung (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, die im Haushalt des erkrankten Kindes lebenden Personen jährlich gegen Influenza, gegen COVID-19 und mit Lebendimpfstoffen zu impfen, wenn Lebendimpfstoffe bei einem Kind mit SSNS kontraindiziert sind (Grad A, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Die Impfung mit inaktivierten Impfstoffen sollte nach dem für gesunde Kinder empfohlenen Zeitplan erfolgen, einschließlich der Impfung gegen Kapselbakterien (insbesondere Meningokokken, H. Influenza und Pneumokokken). Das Risiko von impfinduzierten Rezidiven ist in zahlreichen Studien als gering nachgewiesen worden [229-232]. Wir empfehlen eine jährliche Impfung gegen Influenza [232-234].

Lebendimpfstoffe sollten bei immunsupprimierten Kindern generell vermieden werden [235, 236]. Allerdings scheint das Risiko für durch attenuierte Lebendimpfstoffe induzierte Infektionskrankheiten bei Kindern mit SSNS-Rezidiv oder unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie in der Literatur und in Pharmakovigilanz-Datenbanken gering zu sein. Dies gilt auch für Kinder, die niedrig-dosiertes PDN erhalten, möglicherweise in Kombination mit immunsuppressiver Erhaltungstherapie - unter der Voraussetzung, dass immunologische Tests unauffällig sind [237, 238]. Je nach Kontext und nach dezidierter Beratung durch Infektiologen und/oder Immunologen kann eine attenuierte Lebendimpfung bei Kindern mit

SSNS und immunsuppressiver Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden, wenn die Medikamentendosen/-talspiegel niedrig und die immunologischen Tests normal sind [237]. Den Einsatz von monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern wie RTX, die die Antikörper produzierenden Zellen abbauen, betreffend, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Kinder vor der Verabreichung dieser Therapeutika so vollständig wie möglich zu immunisieren, bei Lebendimpfstoffen mindestens einen Monat vor der Infusion. Anschließend können die Impfungen 6-9 Monate nach der Gabe von RTX wieder aufgenommen werden, bei Nicht-Lebendimpfstoffen auch früher falls erforderlich [239]. Die Impftiter können durch die Anwendung dieser Medikamente auch noch viele Jahre nach der Infusion beeinflusst werden [240]. Daher kann es ratsam sein, die Impftiter bei Kindern nach Erhalt von monoklonalen Anti-CD20-Antikörper zu überprüfen, sobald sich die B-Zellen vollständig rekonstituiert haben und sie sich in stabiler Remission befinden.

Varizellen

- Im Falle einer Varizellenexposition bei gegenüber VZV ungeimpften Kindern mit immunsuppressiver Therapie empfehlen wir eine prophylaktische Behandlung mit spezifischen VZV-IVIGs oder oralem Acyclovir oder Valacyclovir für 5-7 Tage, beginnend innerhalb von 7-10 Tagen nach der Exposition (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir schlagen vor, eine manifeste VZV-Infektion mit intravenösem hochdosiertem Aciclovir für 7-10 Tage zu behandeln (Grad C, schwache Empfehlung).
- Im Falle einer Varizelleninfektion schlagen wir vor, die Dosis immunsuppressiver Medikamente zu reduzieren (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen, sowohl nicht immunisierte Patienten gegen VZV zu impfen, solange sie sich in Remission befinden und keine hochdosierten immunsuppressiven Medikamente einnehmen, als auch nicht immunisierte Geschwister und Eltern gegen VZV zu impfen (Grad A, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Varizellen bei einem immunsupprimierten Patienten ist eine schwerwiegende Infektion [241]. Der Schweregrad der Varizelleninfektion bei einem mit PDN behandelten Patienten hängt von mindestens drei Faktoren ab, darunter die initiale Erkrankung, für die Glukokortikoide verabreicht wurden, die Dauer und Dosierung der PDN-Therapie und das ärztlich-therapeutische Management (z. B. abruptes Absetzen, Erhöhung oder Reduktion der Steroiddosis) während der verschiedenen Stadien der Varizellen [242-244].

Im Falle einer Windpockenexposition empfehlen wir, anfällige Patienten (d. h. solche mit Hypogammaglobulinämie, die nicht gegen VZV geimpft sind und keine Anamnese von Windpocken haben) so bald wie möglich mit VZV-Immunglobulinen (VZIG) zu behandeln. Diese Strategie kann möglicherweise den Schweregrad der Windpockensymptome effektiv verringern, wenn VZIGs bis zu 10 Tage nach der Exposition verabreicht werden [245, 246]. Wenn keine VZIGs zur Verfügung stehen, empfehlen wir eine prophylaktische Behandlung mit oralem Aciclovir (10 mg/kg viermal täglich für 7 Tage) mit Beginn innerhalb von 7-10 Tagen nach der Windpockenexposition [19, 247, 248]. Wir empfehlen die Behandlung einer manifesten VZV-Infektion mit intravenösem hochdosiertem Aciclovir (1.500 mg/m² pro Tag in drei Dosen) oder oralem Aciclovir oder Valacyclovir für 7-10 Tage [244]. Wir schlagen vor, die Immunsuppression im Falle einer gesicherten Varizelleninfektion zu reduzieren, wobei

das Risiko einer transienten Nebennierenrindensuppression im Falle einer abrupten Reduktion der Steroiddosis zu berücksichtigen ist.

COVID-19

- Wir empfehlen, COVID-19 bei Kindern mit SSNS wie in der allgemeinen pädiatrischen Bevölkerung zu behandeln (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, die immunsuppressive Therapie bei nur leichten Symptomen infolge einer COVID-19-Infektion nicht zu reduzieren (Grad C, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Kinder scheinen eine geringere Inzidenz und einen milderen klinischen Verlauf der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) zu haben als Erwachsene [249, 250]. Eine immunsuppressive Behandlung scheint kein Risikofaktor für die Entwicklung von COVID-19 bei Kindern und jungen Erwachsenen mit NS unter Immunsuppression zu sein. Die meisten Kinder mit NS unter immunsuppressiver Therapie, die COVID-19 hatten, zeigten einen milden Krankheitsverlauf [251-253]. Es gibt keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der immunsuppressiven Medikamente und dem Schweregrad von COVID-19 bei Kindern.

Erhaltung der Knochengesundheit

- Wir empfehlen, eine prolongierte Steroidexposition als Risikofaktor für Osteopenie zu vermeiden, indem die minimale wirksame PDN-Dosis verabreicht wird, nach Rezidiven und Remissionsinduktion zügig auf eine alternierende PDN-Therapie umgestellt wird, die Dauer der PDN-Therapie begrenzt wird und bei auftretender Toxizität steroidsparende Medikamente in Betracht gezogen werden (Grad X, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen, bei allen Kindern mit SSNS auf eine ausreichende nutritive Kalziumzufuhr zu achten und bei Kindern mit unzureichender Kalziumzufuhr eine orale Kalziumsupplementation vorzunehmen (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir schlagen eine jährliche Bestimmung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels bei Patienten mit SDNS oder FRNS in der Remissionsphase (nach drei Monaten der Remission, wenn möglich) mit dem Ziel vor, einen Spiegel von > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) zu erreichen (Grad C, schwache Empfehlung).
- Im Falle eines manifesten Vitamin-D-Mangels empfehlen wir, die nationalen Behandlungsrichtlinien zu befolgen (Grad A, starke Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Zum Risiko einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO) bei pädiatrischem SSNS sind widersprüchliche Daten veröffentlicht worden. Einige Studien berichteten über eine erniedrigte Knochendichte (*Bone Mineral Density*, BMD), die mit dem Schweregrad der Erkrankung und der kumulativen Steroideinnahme korrelierte [254-257]. Im Gegensatz dazu berichteten andere über keine Veränderung der BMD nach einer initialen, intermittierenden oder langfristigen Therapie mit alternierendem PDN [258-262]. Kinder und Jugendliche mit FRNS/SDNS scheinen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer erniedrigten Knochendichte zu haben [263, 264]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Knochenmineralisationsverlust bei hochdosierter täglicher PDN (die in der Regel zu Beginn der Therapie des NS verabreicht wird) früh auftreten kann, bei nachfolgenden

intermittierenden oder niedrig-dosierten alternierenden PDN-Therapien jedoch weniger signifikant ist. Die dokumentierte Inzidenz von Frakturen ist gering (6-8 %) [263, 264]. Es liegen keine Daten über die Verwendung von Biphosphonaten bei Kindern mit NS vor. Es wird empfohlen, einer GIO vorzubeugen oder sie zu begrenzen, indem die Exposition mit Glukokortikoiden auf die niedrigste Dosis und das kürzeste wirksame Regime reduziert wird. Ernährungs- und Lebensstilmaßnahmen zur Erhaltung der Knochendichte sollten ebenfalls fortgesetzt werden.

Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation

Sowohl das Vitamin-D-bindende Protein (VDBP) als auch die an Albumin gebundenen Fraktionen von Vitamin D werden bei einem NS-Rezidiv über den Urin verloren. In mehreren Berichten wurden erniedrigte Gesamtserumspiegel von 25(OH)D bei und direkt nach einem NS-Rezidiv dokumentiert [265-267]. Banerjee et al. haben gezeigt, dass die 25(OH)D-Gesamtserumspiegel drei Monate nach Erreichen der Remission wieder ähnliche Werte wie bei gesunden Kontrollpersonen erreichen [268], während zwei andere Studien über anhaltend niedrige 25(OH)D-Spiegel nach drei Monaten berichten [267, 269]. Im Gegensatz dazu wurde festgestellt, dass die biologisch aktive Fraktion des freien 25(OH)D-Spiegels sowohl in der Remission als auch bei einem Rezidiv des NS ähnlich hoch war wie bei gesunden Kindern [270].

Bei Patienten mit SSNS unter Steroidtherapie liegen widersprüchliche Ergebnisse über die Verbesserung der Knochendichte durch eine prophylaktische Behandlung mit Vitamin D und Kalzium vor [271-274]. Eine Supplementation von Kalzium und Vitamin D dient nicht speziell der Behandlung von GIO, und es gibt keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer routinemäßigen Supplementation von Vitamin D3 und oralem Kalzium bei Erstmanifestation des SSNS oder während der Rezidive von meist kurzer Dauer.

Es wird jedoch empfohlen, für eine adäquate Kalziumzufuhr und normale 25(OH)D-Serumspiegel zu sorgen, um die Knochengesundheit zu optimieren. Die Vitamin-D-Supplementation sollte sich an den Serumspiegeln orientieren, die nach mindestens dreimonatiger Remission überprüft werden, sowie an den nationalen pädiatrischen Leitlinien für Vitamin-D-Mangel [275]. Eine inadäquat hohe Supplementation wurde mit Hypercalciurie in Verbindung gebracht [274, 276]. Es sollte beachtet werden, dass für Kinder mit CKD der Stadien 2-5D höhere 25(OH)D-Zielspiegel als für gesunde Kinder empfohlen werden [277].

Intermittierende endokrine und metabolische Veränderungen während der akuten nephrotischen Episode:

Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

- Wir empfehlen vorbeugende Maßnahmen zur Vermeidung einer sich entwickelnden Nebenniereninsuffizienz, einschließlich einer Verkürzung der PDN-Therapiedauer und Reduktion der PDN-Dosis so weit wie möglich (Grad X, starke Empfehlung).

Evidenz und Begründung

Eine supraphysiologisch hohe und prolongierte Glukokortikoidtherapie birgt das Risiko einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit transientser zentraler Nebennierenrindeninsuffizienz nach abruptem Entzug oder Absetzen der Glukokortikoidtherapie. Dieses Risiko ist besonders hoch in Stresssituationen wie fiebrigen Erkrankungen, Operationen mit Vollnarkose oder schweren Traumata. Die Symptome

können die eines Glukokortikoidmangels, nicht aber die eines Mineralokortikoidmangels sein.

Es liegen keine relevanten Daten über die Dauer, Häufigkeit und Komplikationen einer transienten Nebennierenrindeninsuffizienz bei NS im Kindesalter vor. Eine klinisch manifeste transiente Nebennierenrindeninsuffizienz scheint ein seltenes Ereignis zu sein. Von 775 Patienten, die in 4 große RCTs zur Evaluation der Steroidtherapie bei SSNS eingeschlossen waren, wurde sie nur bei einem Kind vermutet, das sich mit transienter Müdigkeit und Kopfschmerzen mit spontaner Besserung vorstellte. Die benötigte Zeit für das Erreichen einer relevante Suppression, hängt von der Dosis ab und variiert von Patient zu Patient, wahrscheinlich aufgrund von Unterschieden in der Geschwindigkeit des Glukokortikoid-Metabolismus.

Zu den Risikofaktoren für eine Glukokortikoid-induzierte Nebennierenrindeninsuffizienz gehören 1) eine tägliche Steroidtherapie über einen Zeitraum von mehr als ein paar Wochen, 2) abendliche Gaben über einen Zeitraum von mehr als ein paar Wochen und 3) jeder Patient mit einem cushingoiden Erscheinungsbild (auch NS diagnostiziert vor dem Alter von 5 Jahren & Steroidabhängigkeit) [278]. Bei Kindern, die weniger als 3 Wochen lang eine tägliche PDN-Therapie erhalten oder mit einer alternierende PDN-Therapie behandelt werden, ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer einer Nebennierenrindeninsuffizienz geringer [279]. Bei Risikokindern ist die Messung des Serumkortisols am frühen Morgen das initiale laborchemische Screening für die Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Die Normwerte hängen vom Alter des Patienten und der Messmethode ab. Ist das basale Serumcortisol erniedrigt, ist eine Nebennierenrindeninsuffizienz wahrscheinlich. Ist das Ergebnis vage (niedrig-normal), ist ein frühmorgendlicher ACTH-Serumspiegel oder ein Stimulationstest empfohlen, um eine definitive Diagnose stellen zu können.

Bei gesicherter Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Patienten an einen pädiatrischen Endokrinologen überwiesen werden, der sie auf eine Substitution mit Hydrocortison umstellt, sie aufklärt, ihnen einen Notfallausweis für Nebennierenrinden insuffizienz aushändigt sowie über notwendige Notfallbehandlungen aufklärt. Eine Hydrocortison-Substitution in Stressdosen sollte im Falle einer akuten Krise unverzüglich in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Infektionen, Fieber und/oder akuten Symptomen einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz, die in den ersten 8-12 Wochen nach Ende der PDN-Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit als später auftreten kann. Im Falle einer akuten Addison-Krise ist eine Notfallbehandlung mit hochdosiertem Hydrocortison, Volumen und Glukose erforderlich.

Zu den Maßnahmen zur Vorbeugung einer transienten Nebenniereninsuffizienz gehören 1) Verkürzung der Dauer und Reduktion der Dosis von PDN so weit wie möglich, 2) bei längerer Anwendung von PDN in Verbindung mit Steroidtoxizität das langsame Ausschleichen und Absetzen von PDN und 3) Aufklärung der Patienten und ihrer Familien über die Risiken und Symptome von Nebennierenrindeninsuffizienz und Addison-Krise sowie über das Notfall-Procedere im Falle von Symptomen.

Transiente Anomalien

- Wir empfehlen keine routinemäßige Schilddrüsenhormonsubstitution während SSNS-Rezidiven (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen keine routinemäßige medikamentöse Lipidsenkung während eines SSNS-Schubes (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Während eines SSNS-Schubs kann eine intermittierende Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden, die auf den Verlust von Albumin und thyroxinbindenden Proteinen im Urin zurückzuführen ist. In der Regel normalisiert sich der Schilddrüsenhormonstatus mit dem Erreichen einer Remission, und eine Thyroxinsubstitution ist nicht erforderlich. In ähnlicher Weise tritt eine Dyslipidämie bei SSNS während der ersten Episode und bei Rezidiven auf. Diese Anomalie verschwindet normalerweise mit der Remission des NS. Daher ist eine Behandlung nicht erforderlich, es sei denn, diese Anomalien bleiben auch in der Remission bestehen. Im Falle einer anhaltenden Proteinurie im nephrotischen Bereich empfehlen wir die Überwachung der Schilddrüsenfunktion und der Nüchternlipide und verweisen auf die Empfehlungen für SRNS [19].

Lebensstil und Ernährung

- Wir empfehlen die Förderung regelmäßiger körperlicher Aktivität, um thromboembolische Ereignisse während der Rezidive, Gewichtszunahme unter PDN-Behandlung und den Verlust von Muskel- und Knochenmasse zu vermeiden (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen eine gesunde Ernährung (Vermeidung von fett- und/oder kalorienreichen Lebensmitteln) während der Behandlung mit Steroiden (Grad A, starke Empfehlung).
- Wir empfehlen eine salzarme Ernährung (empfohlene Höchstdosis von 2-3 meq/kg/Tag, 2000 mg/Tag bei größeren Kindern) während Rezidiven mit mäßigen oder schweren Ödemen und eine normale Salzaufnahme während Remissionsphasen (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wir empfehlen eine normale Eiweißzufuhr, wie sie für die allgemeine pädiatrische Bevölkerung empfohlen wird (Grad C, schwache Empfehlung).
- Wenn verfügbar, schlagen wir eine Ernährungsberatung durch Diätassistenten für Patienten und Familien vor, die während der Schübe geeignete salz- und fettarme Nahrungsmittel benötigen (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Regelmäßige körperliche Aktivität kann Thrombosen und skelettalen Problemen wie Veränderungen der Knochendichte vorbeugen. Eine gesunde Ernährung wird empfohlen und sollte von einem auf Kindernephrologie spezialisierten Ernährungsberater angeleitet werden. Der Verzehr von selbst zubereiteten Mahlzeiten mit frischen Zutaten ist gegenüber Konserven, Tiefkühlkost oder abgepackten Mahlzeiten vorzuziehen, da letztere einen wesentlich höheren Salzgehalt aufweisen. Da eine erhöhte orale Proteinzufuhr nachweislich weder die Serumalbuminwerte noch die Ergebnisse der Patienten verbessert, wird eine normale orale Proteinzufuhr empfohlen [280].

Sonnenschutz

- Wir empfehlen die Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen, insbesondere bei allen Kindern unter Erhaltungsimmunosuppression mit steroidsparenden Medikamenten (Grad X, moderate Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Sonnenschutz als allgemeine supportive Maßnahme ist bei allen Kindern wichtig, insbesondere bei Kindern unter Langzeit-Immunsuppression. Zu den Maßnahmen gehören Verringerung der UV-Licht-Exposition, Vermeidung von Sonnenbädern, Bedecken der Haut mit angemessener Kleidung und Verwendung von Sonnenschutzcremes mit hohem bis sehr hohem Lichtschutzfaktor.

Transition in die Erwachsenenbetreuung

Geschwindigkeit und Unterstützung bei der Transition

- Wir empfehlen, die Notwendigkeit einer weiteren nephrologischen Betreuung bis ins Erwachsenenalter bei Kindern mit FRNS/SDNS im Alter von 12-14 Jahren und mindestens 2-3 Jahre vor Transition zu beurteilen (Grad X, moderate Empfehlung).
- Wir schlagen eine regelmäßige Beurteilung der Bereitschaft eines jugendlichen Patienten für die Transition in die Erwachsenenversorgung unter Verwendung standardisierter Evaluationsformulare und Fragebögen vor (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir schlagen vor, dass die Definitionen und Behandlungsempfehlungen für Jugendliche und junge Erwachsene mit denen für Erwachsene kompatibel sein sollten (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir schlagen vor, dass ein Jugendlicher mit SSNS in die Erwachsenenbetreuung übergeht, wenn sein medizinischer Zustand mit oder ohne Therapie stabil unter Kontrolle ist und der Patient und die Familie auf die Transition vorbereitet sind (Grad D, schwache Empfehlung).
- Wir schlagen vor, dass die Entscheidung über die Transition zu einem Hausarzt, einem niedergelassenen Erwachsenenephrologen oder einer akademischen Erwachsenenephrologie auf Grundlage des aktuellen klinischen Zustands und der Vorgeschichte des Patienten getroffen wird (Grad D, schwache Empfehlung).
- Zur Transition empfehlen wir, dass die detaillierte Krankengeschichte des Patienten vollständig zusammengefasst wird und somit alle relevanten Informationen an die Erwachsenenmedizin weitergegeben werden (Grad X, mäßige Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Obwohl bei Kindern die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs mit zunehmendem Alter geringer wird [281], erkranken mehr als 10 % (6,8-42,2 %) der Patienten mit SSNS-Manifestation im Kindesalter auch im Erwachsenenalter an Rezidiven [6, 7, 282-286]. Risikofaktoren für das Fortbestehen der Erkrankung im Erwachsenenalter sind eine frühe Erstmanifestation des SSNS [129, 282, 285], ein frühes Rezidiv nach Erstmanifestation [6, 287], FRNS oder SDNS [6, 7, 284-287] und eine Remissionsdauer < 6 Jahre [283, 288]. Dementsprechend erhalten einige Jugendliche immer noch eine immunsuppressive Erhaltungstherapie [285, 289] (ergänzende Tabelle S10). Viele entwickeln im Verlauf auch Komorbiditäten aufgrund der Behandlung oder der Erkrankung selbst wie Bluthochdruck, Kleinwuchs, Fettleibigkeit, Osteoporose, Katarakt, Dyslipidämie, Infertilität und sogar psychiatrische Erkrankungen und Thrombosen [6, 285, 287, 289-292]. Diese Erkrankungen müssen dauerhaft behandelt werden, so dass eine adäquate Transition erforderlich ist, wenn der Patient erwachsen wird. Da die Patienten und ihre Betreuer unter Umständen lange Zeit benötigen, um sich auf den Wechsel in die Erwachsenenversorgung vorzubereiten, sollte mit der Planung der Transition bereits begonnen werden, wenn der Patient ein Jugendlicher wird.

Die Transition wird definiert als ein "Prozess, der Maßnahmen zur Vorbereitung der Patienten auf die Umstellung von der Erkrankungsbetreuung durch Bezugspersonen auf das Eigenmanagement der Erkrankung in der Erwachsenenabteilung umfasst", wie es in der von ISN und IPNA verabschiedeten Konsenserklärung zur Transition heißt [293]. Für eine erfolgreiche Transition sollte ein junger Erwachsener in der Lage sein, seine Krankheit selbst zu managen, was anhand von Fragebögen wie dem *Ready Steady Go* und der *Transition Scale* beurteilt werden kann. Beispiele finden sich in den ergänzenden Tabellen S13 und S14. Das Risiko für eine mangelnde Therapieadhärenz in der Transition von der pädiatrischen in die Erwachsenenversorgung ist hoch [294, 295]. Das Risiko kann sich noch erhöhen, wenn sich die Behandlungsleitlinien der Betreuung von Erwachsenen von denen der pädiatrischen Betreuung unterscheiden. Da sich bislang Krankheitsdefinitionen, Behandlungsprotokolle sowie Monitorings- und Nachsorgemaßnahmen zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheiden [296-298] (ergänzende Tabelle S15), sollte der Patient in der Transitionssphase über diese Unterschiede aufgeklärt und sensibilisiert werden, um die Anpassung an die Erwachsenenbehandlungsleitlinien und deren Einhaltung sicherzustellen.

Bei der Transition sollte je nach Zustand und Vorgeschichte des Patienten entschieden werden, ob der Patient an einen Hausarzt, eine lokale nephrologische Praxis für Erwachsene oder ein akademisches Krankenhaus mit nephrologischer Ambulanz überwiesen werden soll. Wenn der Patient auf die Transition vorbereitet ist, über einen längeren Zeitraum ohne immunsuppressive Therapie in stabiler Remission ist, keine zusätzliche Unterstützung durch andere Mitglieder des multidisziplinären pädiatrischen Teams Teams (Psychologe, Sozialarbeiter, Pädagogen) benötigt und seine Nierenfunktion und Blutdruck normal sind, kann er an den Hausarzt überwiesen werden mit Hinweisen zum Management, Gesundheitskontrollen und wann eine nephrologische Behandlung im Krankenhaus notwendig ist. Andernfalls sollte der Patient auf die Transition in die nephrologische Betreuung für Erwachsene vorbereitet werden. Patienten, die keine komplexe Betreuung benötigen, können an einen Nephrologen in einem regionalen Zentrum überwiesen werden, wenn der Behandlungsplan festgelegt ist und der klinische Zustand des Patienten stabil ist. Im Zweifelsfall schlagen wir vor, die Patienten an einen Nephrologen in einem akademischen Zentrum zu überweisen, der entscheiden kann, ob er die Behandlung mit seinem Kollegen in einem regionalen Zentrum teilt und begleitet.

Anamnese und Evaluation bei der Transition

Für eine ununterbrochene Betreuung muss der Erwachsenenephrologe den Patienten durch eine umfassende Anamneseerhebung und Evaluation gründlich kennen lernen (Tabelle 6).

Implementierung von supportiven Programmen für die Transition

- Wir schlagen vor, dass für Patienten mit Erstmanifestation des SSNS im Kindesalter supportive Programme für eine gute Transition eingeführt werden (Grad D, schwache Empfehlung).

Evidenz und Rationale

Es gibt nur wenige Literaturdaten zur Transitionsbetreuung von Patienten mit SSNS [299]. In Anbetracht der Tatsache, dass eine ganze Reihe von Patienten mit NS-Erstmanifestation im

Kindesalter im Erwachsenenalter immer wieder an Rezidiven erkranken, ist ein formelles supportives Programm für Transition erforderlich.

Anforderungen an die Transitionsbetreuung

Es ist ratsam, dass der Patient bei einem oder mehreren ambulanten Besuchen gemeinsam von einem Kinder- und einem Erwachsenenephrologen gesehen wird. Es sollte eine ausführliche Anamnese erhoben werden, die verschiedene Aspekte der Krankheitsgeschichte umfasst, wie in Tabelle 6 aufgeführt. Idealerweise ist eine auf NS spezialisierte Krankenschwester oder ein *Case Manager* an der Transition beteiligt. Diese Person kann die Hauptbezugsperson für den Patienten sein.

Patientenaufklärung

Während Kinder angewiesen werden, ihren Urin regelmäßig zu kontrollieren und bei einem positiven Test in Rücksprache mit dem betreuenden Arzt die Medikamentendosis zu erhöhen, sind Rezidive im Erwachsenenalter in der Regel nicht so häufig wie in der Kindheit. Die Rezidivquote nimmt mit dem Alter ab. Viele Patienten können eine geringgradige Proteinurie aufweisen oder bei Fieber, Infektionen oder körperlicher Anstrengung eine kurzzeitige Proteinurie entwickeln. Darüber hinaus ist das Risiko einer schweren Morbidität durch einen Rezidiv, wie Hypovolämie oder thromboembolische Ereignisse, bei Erwachsenen gering. Daher müssen die Patienten dazu angehalten werden, sich auf ihre eigene Beobachtung von Anzeichen und Symptomen wie schäumender Urin, Ödeme und Bauchschmerzen, anstatt sich auf Teststreifen zu verlassen, um ein Rezidiv zu erkennen, das mit einer Harnveränderung (schäumender Urin) und Ödemen in einem späteren Stadium einhergeht. Bei jeglichem klinischem Verdacht auf ein Rezidiv werden jedoch Teststreifenuntersuchungen empfohlen.

Behandlungsstrategie

Es sollte eine Diskussion über das Gesamtmanagement des NS stattfinden, einschließlich des Monitorings und der Behandlung von Rezidiven und der Modifizierung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie. Obwohl viele Patienten ein Rezidiv erleiden werden, sollte mindestens alle zwei Jahre ein Ausschleichen der immunsuppressiven Therapie versucht werden, was jedoch eine Frage von „*Trial and error*“ bleibt. Darüber hinaus ist es wichtig, die Strategie zur Vermeidung von Rezidiven bei Infektionen oder Stress zu besprechen. Ebenso sollten Informationen über die Vorbeugung eines Glukokortikoidmangels verfügbar und klar sein.

Abbildungen

Abb. 1: Matrix für die Einstufung der Evidenz und die Zuordnung der Stärke der Empfehlungen, wie sie derzeit von der *American Academy of Pediatrics* verwendet wird. Wiedergegeben mit Genehmigung von [23].

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation Strong recommendation	

Abb.2: Algorithmus für das initiale Management eines Kindes mit nephrotischem Syndrom.

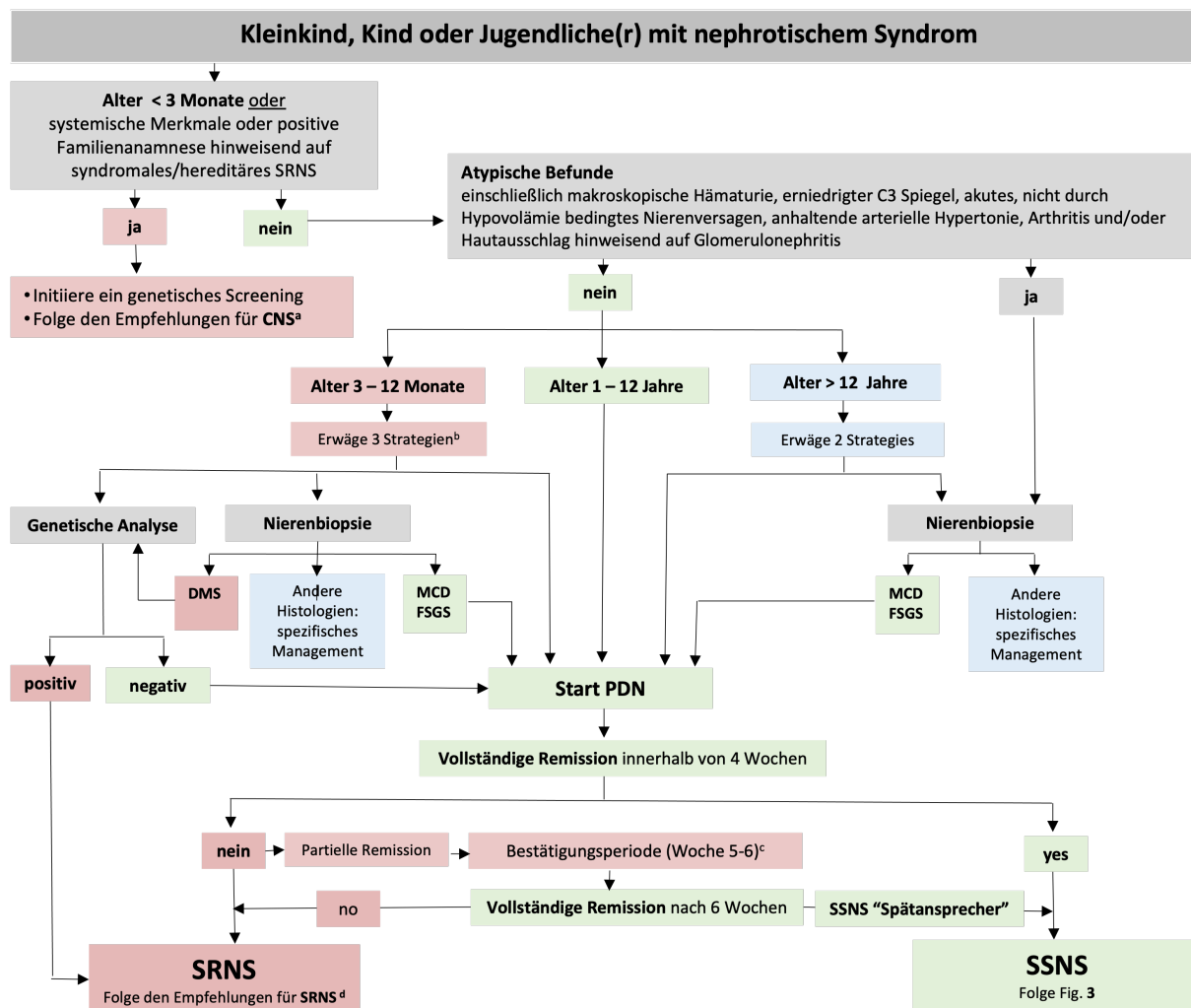


Abb. Legende: Algorithmus für die initiale Management eines Kindes mit nephrotischem Syndrom. Das Management der Patienten richtet sich nach Alter, klinischem Erscheinungsbild und Ansprechen auf eine 4-wöchige Behandlung mit oralem Prednisolon/Prednison (PDN). ^a Bei Kindern mit kongenitalem NS (CNS) empfehlen wir, die veröffentlichte Leitlinie für das CNS zu befolgen [27]. ^b Bei Kindern, die bei Erstmanifestation zwischen 3 und 12 Monaten alt sind (infantiles NS), gibt es keinen evidenzbasierten, eindeutigen Ansatz für das Management. Wir schlagen vor, bei Kindern ohne extrarenale Manifestationen eine der drei folgenden Maßnahmen zu ergreifen: i) primär genetisches Screening, wenn die Ergebnisse schnell verfügbar sind, mit Start einer Standard-PDN-Behandlung, wenn das genetische Screening negativ ist; ii) primäre Nierenbiopsie, gefolgt von einer Standard-PDN-Behandlung bei MCD und FSGS, einem genetischen Screening bei DMS und einer spezifischen Behandlung bei anderen zugrundeliegenden Nierenhistopathologien; iii) Beginn einer Standard-PDN-Behandlung, Evaluation nach 4 Wochen und im Falle von SRNS dann Einleitung eines genetischen Screenings und einer Nierenbiopsie. Patienten, die bei Erstmanifestation der Erkrankung > 1 Jahr alt sind, werden nach dem Ansprechen auf eine 4-wöchige Behandlung mit oralem Prednisolon/Prednison (PDN)

charakterisiert. Wir schlagen vor, dass die Entscheidung über die Durchführung einer Nierenbiopsie bei älteren Kindern (>12 Jahre) von Fall zu Fall getroffen werden sollte.^c Patienten, die nach 4 Wochen keine vollständige Remission erreicht haben, treten in die Bestätigungsphase („*confirmation period*“) ein, in der das Ansprechen auf eine weitere orale Prednisolonbehandlung (PDN) mit oder ohne Methylprednisolon (MPDN) in Verbindung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) festgestellt und eine genetische und histopathologische Untersuchung eingeleitet wird [19].^d Bei Kindern mit SRNS empfehlen wir, die publizierten klinischen Praxis-Empfehlungen für SRNS zu befolgen [19]. Weitere Einzelheiten sind in Tabelle 2 und im Text angegeben. NS, nephrotisches Syndrom; AKI, akute Nierenschädigung; CNS, kongenitales NS; SSNS, steroidsensibles NS; SRNS, steroidresistentes NS; MCD, Minimal Change Disease; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; DMS, diffuse mesangiale Sklerose.

Abb. 3: Algorithmus für das Management von Kindern mit SSNS

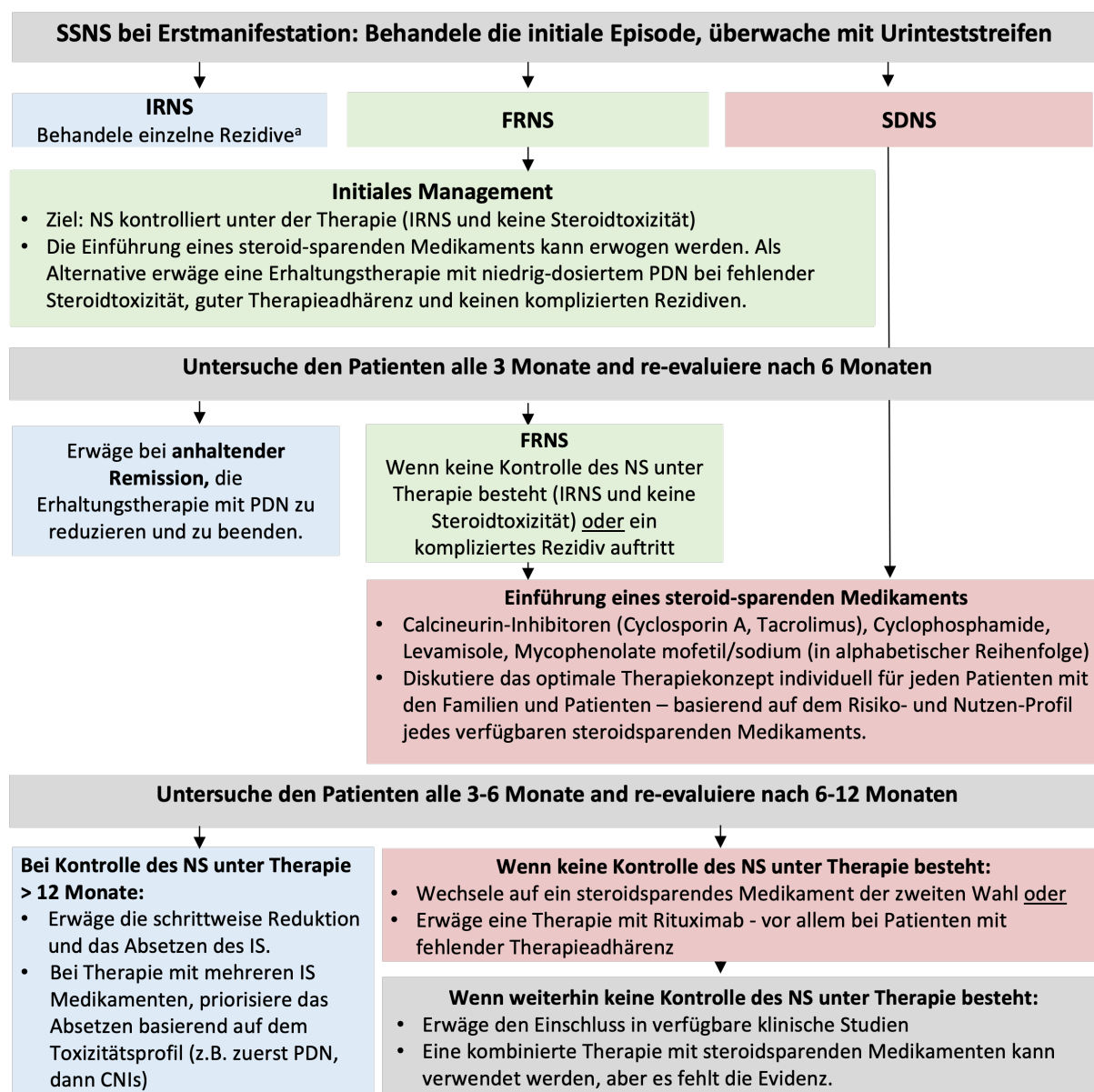


Abb. Legende: Algorithmus für das Management von Kindern mit SSNS. Einzelheiten zum Risiko- und Nutzenprofil der verschiedenen steroid-sparenden Medikamente finden sich in Tabelle 5 und der ergänzenden Tabelle S6.

IRNS, selten rezidivierendes nephrotisches Syndrom (*Infrequently relapsing NS*); *FRNS*, häufig rezidivierendes nephrotisches Syndrom (*frequently relapsing NS*); *SDNS*, steroidabhängiges nephrotisches Syndrom (*steroid-dependent NS*); *PDN*, Prednison/Prednisolon; *CNI*, Calcineurin-Inhibitoren.

^a wie im Text empfohlen.

Abb. 4: Algorithmus für das Management von Ödemen und Hypovolämie bei SSNS.

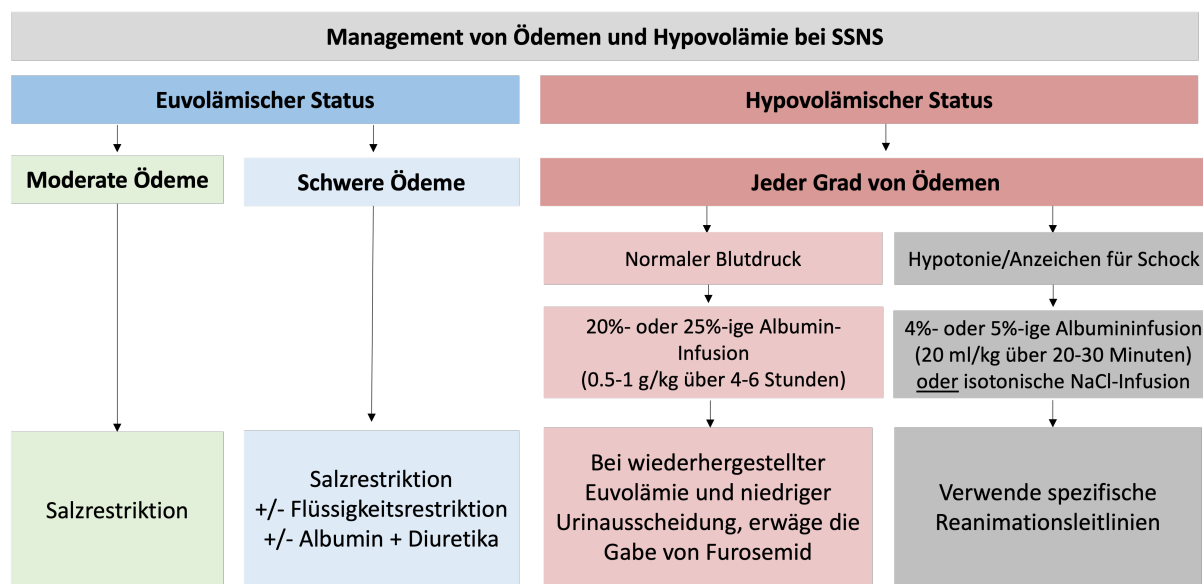


Abb. Legende: Zunächst sollte der Volumenstatus des Kindes beurteilt werden. Bei normalem intravaskulärem Volumen empfehlen wir, mäßige Ödeme nur mit einer salzarmen Diät zu behandeln, etwa 2 bis 3 mEq pro Tag (2000 mg/Tag bei größeren Kindern), der für ein wachsendes Kind erforderlichen Natriummenge, aber nicht mit einer Flüssigkeitsrestriktion. Bei schweren Ödemen wird eine Flüssigkeitsrestriktion unter stationären Bedingungen mit vorsichtiger Verwendung von Schleifendiuretika empfohlen. Eine Flüssigkeitsrestriktion ist auch bei einer Hyponatriämie < 130 meq/L angezeigt (unter Berücksichtigung einer fälschlicherweise Hyponatriämie aufgrund einer Hyperlipidämie). Bei eingeschränktem intravaskulärem Volumen, aber normalem Blutdruck sollte eine intravenöse Albumininfusion (20% oder 25%, um eine Volumenüberladung zu vermeiden) über 4-6 Stunden +/- Furosemid verabreicht werden, wenn die intravaskuläre Volämie wiederhergestellt ist. Ein hypovolämischer Schock sollte gemäß den spezifischen Reanimationsleitlinien behandelt werden, beginnend mit einer Volumenexpansion durch 20 ml/kg 4%igem oder 5%igem Albumin über 20-30 Minuten.^a Alternativ kann isotonische Kochsalzlösung verwendet werden, wenn 4%iges oder 5%iges Albumin nicht zur Verfügung steht. *BP*, Blutdruck.

TABELLEN:

Tabelle 1: Definitionen

Begrifflichkeit	Definition
Grosse Proteinurie ^a	Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (UPCR) ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) im Spontanurin oder Proteinurie ≥ 1000 mg/m ² pro Tag im 24-Stunden-Sammelurin, die einem Proteinwert von 3+ (300-1000 mg/dL) oder 4+ (≥ 1000 mg/dL) im Urinteststreifen entspricht
Nephrotisches Syndrom	Grosse Proteinurie und entweder Hypoalbuminämie (Serumalbumin <30 g/L) oder Ödeme, wenn kein Serumalbumin verfügbar ist
Vollständige Remission	UPCR (basierend auf dem ersten Morgenurin oder 24-Stunden-Sammelurin) ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) bzw. <100 mg/m ² pro Tag oder negativem Befund oder "Spur" im Urinteststreifen an drei oder mehr aufeinander folgenden Tagen
Teilremission	UPCR (basierend auf dem ersten Morgenurin oder 24-Stunden-Sammelurin) > 20 aber < 200 mg/mmol ($>0,2$ mg/mg aber <2 mg/mg) und Serumalbumin ≥ 30 g/L
Steroid-sensitives nephrotisches Syndrom (SSNS)	Vollständige Remission innerhalb von 4 Wochen nach PDN-Start in Standarddosis (60 mg/m ² /Tag oder 2 mg/kg/Tag, maximal 60 mg/Tag)
Steroid-resistentes nephrotisches syndrome (SRNS)	Fehlen einer vollständigen Remission innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsstart mit PDN in Standarddosis
Bestätigungszeitraum ("confirmation period")	Zeitraum zwischen 4 und 6 Wochen nach Beginn der PDN-Behandlung, in dem bei Patienten, die nach 4 Wochen nur eine Teilremission erreicht haben, das Ansprechen auf weitere orale PDN und/oder IV Pulse MPDN und parallel RAASi beurteilt wird. Ein Patient, der nach 6 Wochen keine vollständige Remission erreicht, obwohl er nach 4 Wochen eine Teilremission erzielt hat, wird als SRNS definiert.
Spät anprechendes SSNS (SSNS late responder)	Ein Patient, der während des Bestätigungszeitraums (d. h. zwischen 4 und 6 Wochen nach Start der PDN-Therapie) bei neu manifestiertem NS eine vollständige Remission erreicht
Rezidiv	Urin-Teststreifenbefund $\geq 3+$ (≥ 300 mg/dl) oder UPCR ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) in einer Spontanurinprobe an 3 aufeinander folgenden Tagen, mit oder ohne Wiederauftreten von Ödemen bei einem Kind, das zuvor eine vollständige Remission erreicht hatte
Seltene Rezidive (infrequently relapsing nephrotic syndrome)	< 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erreichen einer vollständigen Remission nach der ersten Episode des NS oder weniger als 3 Rezidive in einem beliebigen nachfolgenden 12-Monats-Zeitraum
Häufige Rezidive (frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS))	≥ 2 Rezidive in den ersten 6 Monaten nach der Remission der ersten Episode oder ≥ 3 Rezidive in einem beliebigen Zeitraum von 12 Monaten

Begrifflichkeit	Definition
Steroidabhängiges nephrotisches Syndrome (<i>steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS)</i>)	Ein Kind mit SSNS, das während der empfohlenen PDN-Therapie bei Erstmanifestation des NS oder bei einem Rezidiv oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von PDN 2 aufeinanderfolgende Schübe erleidet
Steroidtoxizität	Neue oder sich verschlimmernde Fettleibigkeit/Übergewicht, anhaltender Bluthochdruck, Hyperglykämie Verhaltensstörungen/Psychiatrische Störungen, Schlafstörungen Eingeschränktes Wachstum (Höhengeschwindigkeit <25. Perzentile und/oder Körperhöhe <3. Perzentile) bei einem Kind mit normalem Wachstum vor Beginn der Steroidbehandlung, Cushingoide Merkmale, Striae rubrae/distensae, Glaukom, Katarakt, Knochenschmerzen, avaskuläre Nekrosen
Anhaltende Remission	Keine Rezidive über 12 Monate mit oder ohne Therapie
SSNS unter der Therapie kontrolliert	Seltene Rezidive des NS oder anhaltende Remission während der immunsuppressiven Therapie ohne signifikante Medikamententoxizität
SSNS unter der Therapie nicht kontrolliert	Entweder häufig rezidivierende NS trotz Immunsuppression oder signifikante Medikamententoxizität während der Behandlung mit Immunsuppression
Sekundäre Steroidresistenz	SSNS-Patient, der bei einem nachfolgenden Rezidiv keine vollständige Remission innerhalb von 4 Wochen unter PDN-Behandlung in Standarddosis erreicht
Kompliziertes Rezidiv	Ein Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer oder mehrerer der folgenden Komplikationen erfordert: schwergradige Ödeme, symptomatische Hypovolämie oder AKI, die intravenöse Albumininfusionen erfordern, Thrombose oder schwere Infektionen (z. B. Sepsis, Peritonitis, Pneumonie, Zellulitis)

^a Bei Erwachsenen ist eine grosse Proteinurie durch eine Proteinurie von >3,5 g/24 h (oder >3000 mg/g oder >3 g/10 mmol Kreatinin) definiert ([15]. Diese Grenzwerte sollten auch für Jugendliche (>16 Jahre) gelten.

Tabelle 2:

Initiale Untersuchungen für ein Kind mit Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms

Untersuchungen	Bemerkungen
Klinische Evaluation	
<p><i>Fokussierte Patientenanamnese</i></p> <p>Vorhandensein von schwerkraftabhängigen Ödemen</p> <p>Fieberschübe, Schmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit</p> <p>Suche nach Risikofaktoren für sekundäre Ursachen (z.B. Sichelzellerkrankung, HIV, systemischer Lupus erythematodes, Hepatitis B, Malaria, Parvovirus B19, Medikamente)</p> <p>Screening auf Tuberkulose</p>	<p>(Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Vor allem bei Patienten aus endemischen Gebieten vor Beginn der Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten zu erwägen (Grad C, schwache Empfehlung)</p>
<p><i>Klinische Untersuchung</i></p> <p>Blutdruck, Beurteilung des Volumenstatus und des Ausmaßes der Ödeme (Aszites, Perikard- und Pleuraergüsse); Lymphadenopathie</p> <p>Anzeichen einer Infektion (Atemwege, Haut, Peritonitis, Harnwege)</p> <p>Extrarenale Auffälligkeiten, z.B. dysmorphe Merkmale oder intersexuelle Genitalien oder Augenanomalien (Mikrokorie, Aniridie), Hautausschlag, Arthritis</p>	<p>(Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Weitere Untersuchungen werden empfohlen (Grad A, starke Empfehlung)</p>
<p><i>Anthropometrie</i></p> <p>Wachstumskurven: Körperhöhe/Länge, Gewicht und Kopfumfang (<2 Jahre)</p>	<p>Es wird empfohlen, die Wachstumsdaten mit den entsprechenden nationalen Standards oder den WHO-MGRS-Wachstumskurven zu vergleichen (Grad A, starke Empfehlung)</p>
<p><i>Impfstatus</i></p> <p>Überprüfung/Vervollständigung gemäß den nationalen Standards, insbesondere für Kapselbakterien: Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae, Hepatitis B, SARS-CoV2, Influenza und Varizellen</p>	<p>Dies wird vor Start mit anderen immunsuppressiven Medikamenten als PDN empfohlen (Grad B, moderate Empfehlung)</p>
<p><i>Familienanamnese</i></p> <p>Nierenerkrankung bei Familienmitgliedern</p> <p>Extrarenale Manifestationen: HIV oder Tuberkulose in endemischen Regionen</p> <p>Konsanguinität</p>	<p>(Grad A, starke Empfehlung)</p>

Klinische Chemie	
<p>SPONTANURIN Protein/Kreatinin Quotient (im ersten Morgenurin)</p> <p>Urinuntersuchung: einschliesslich Hämaturia</p>	<p>Empfohlen mindestens einmal vor Beginn der Behandlung der ersten Episode (Grad B, mäßige Empfehlung)</p>
<p>BLUT Grosses Blutbild, Kreatinin, eGFR, Harnstoff, Elektrolyte, Albumin</p> <p>Komplement C3, C4, antinukleäre und Antistreptokokken-Antikörper sowie ANCA</p> <p>Varizellen und MMR-spezifisches IgG, BLOOD</p>	<p>eGFR (ml/min/1,73 m²) = k x Körperhöhe (cm)/Serumkreatinin (mg/dl); wobei k eine Konstante ist = 0,413 oder eGFR (ml/min/1,73 m²) = k x Körperhöhe (cm)/Serumkreatinin (µmol/l); wobei k eine Konstante ist = 36,5 ([300, 301])</p> <p>Empfohlen bei Patienten mit makroskopischer Hämaturie (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Bei nicht geimpften Kindern vor Beginn einer PDN-Behandlung zu erwägen (Grad D, schwache Empfehlung)</p>
Bildgebung	
Nierensonographie	Nierensonographie bei allen Kindern mit INS zum Ausschluss von Nierenfehlbildungen und venösen Thrombosen sowie bei Patienten mit eingeschränkter eGFR, Hämaturie oder Bauchschmerzen zu erwägen und immer vor einer Nierenbiopsie durchzuführen (Grad D, schwache Empfehlung)
Röntgen Thorax	Empfohlen bei Verdacht auf ein Lymphom (Grad D, schwache Empfehlung)
Histopathologie	
Kidney biopsy	<p>Empfohlen bei Patienten mit atypischer Präsentation wie makroskopischer Hämaturie, erniedrigten C3-Werten, AKI, das nicht auf Hypovolämie zurückzuführen ist, anhaltendem Bluthochdruck, Arthritis und/oder Hautausschlag (Grad A, starke Empfehlung).</p> <p>In Erwägung zu ziehen bei Patienten mit NS im Kindesalter, wenn kein genetisches Screening verfügbar ist (Alter 3-12 Monate) (Grad B, schwache Empfehlung) (Abb. 2).</p> <p>Individuell bei Patienten > 12 Jahren von Fall zu Fall zu erwägen (Grad C, schwache Empfehlung).</p> <p>Bei Patienten mit persistierender mikroskopischer Hämaturie in bestimmten Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Inzidenz glomerulärer Erkrankungen, wie</p>

	<p>IgA-Nephropathie in Ostasien, zu erwägen (Grad C, schwache Empfehlung).</p> <p>Empfohlen bei Patienten mit SRNS (Grad A, starke Empfehlung)</p>
Genetik	
Genetische Untersuchung	<p>Empfohlen bei Patienten mit kongenitalem NS, extrarenalen Symptomen und/oder einer Familienanamnese, die auf ein syndromales/hereditäres SRNS schließen lässt (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Zu erwägen bei Patienten mit Manifestation des NS im Alter von 3-12 Monaten (Grad C, schwache Empfehlung) (Abb. 2)</p> <p>Empfohlen bei Patienten mit diagnostiziertem SRNS (Grad A, starke Empfehlung)</p>

AKI, akutes Nierenversagen; eGFR, berechnete glomeruläre Filtrationsrate; ANCA, antineutrophile cytoplasmatische Antikörper

Tabelle 3.

PDN-Behandlungsschemata in vier gut konzipierten RCTs mit geringem Risiko für systematische Fehler

Studie		Initiale Dosis and Dauer	Folgedosis und Dauer (schrittweise Reduktion)
Teeninga (2013) [40]	Arm 1 (3-Monats Gruppe)	60 mg/m ² täglich für 6 Wochen	40 mg/m ² AD für 6 Wochen gefolgt von Placebo AD für 12 Wochen
	Arm 2 (6-Monats Gruppe)	60 gefolgt von *50 mg/m ² täglich für insgesamt 6 Wochen *Umstellug auf Studienmedikation bei Remission	40 and 20 mg/m ² AD jeweils für 4 Wochen gefolgt von 10 mg/m ² AD für 10 Wochen
Sinha (2015) [39]	Arm 1 (3-Monats Gruppe)	2 mg/kg täglich für 6 Wochen	1.5 mg/kg AD für 6 Wochen gefolgt von Placebo AD für 12 Wochen
	Arm 2 (6-Monats Gruppe)	2 mg/kg täglich für 6 Wochen	1.5 mg/kg AD für 6 Wochen gefolgt von 1, 0.75, and 0.5 mg/kg AD jeweils für 4 Wochen
Yoshikawa (2015) [41]	Arm 1 (2-Monats Gruppe)	60 mg/m ² täglich für 4 Wochen (Max. 80 mg)	40 mg/m ² AD für 4 Wochen (Max. 50 mg)
	Arm 2 (6-Monats Gruppe)	60 mg/m ² täglich für 4 Wochen (Max. 80 mg)	60, 45, 30, 15 and 7.5 mg/m ² AD jeweils für 4 Wochen (Max. 80, 60, 40, 20 and 10 mg each)
Webb (2019) [42]	Arm 1 (2- Monats Gruppe)	60 mg/m ² täglich für 4 Wochen (Max. 80 mg)	40 mg/m ² AD für 4 Wochen (Max. 60 mg)
	Arm 2 (4- Monats Gruppe)	60 mg/m ² täglich für 4 Wochen (Max. 80 mg)	60, 50, 40, 30, 20 and 10 mg/m ² AD für jeweils 2 Wochen (Max. 80 bei Start)

AD, an alternierenden Tagen

Tabelle 4: Überwachung während der akuten Phase und Nachsorge eines Kindes mit NS

Untersuchungen	Bemerkungen
Häusliche Überwachung	
<p>Urinteststreifen (vorzugsweise im ersten Morgenurin)</p>	<p>Wir empfehlen die tägliche Urinteststreifenuntersuchung bis zum Erreichen der Remission (Grad X, moderate Empfehlung).</p> <p>Nach Erreichen einer Remission schlagen wir mindestens zweimal wöchentliche Urinteststreifenuntersuchungen im ersten Jahr vor, danach individuelles Vorgehen (Grad D, schwache Empfehlung).</p> <p>Wir empfehlen tägliche Urinteststreifenuntersuchungen, wenn der Teststreifen eine Proteinurie von 1+ oder mehr anzeigt oder bei Fieberschüben, Infektionen und/oder klinischem Verdacht auf ein Rezidiv (Ödeme) (Grad X, mäßige Empfehlung)</p>
Klinische Evaluierung	
<i>Häufigkeit der Ambulanztermine</i>	<p>Wir schlagen innerhalb des ersten Jahres ambulante Termine alle 3 Monate vor, danach individualisiert mit häufigeren Terminen bei Rezidiven (Grad D, schwache Empfehlung).</p>
<p><i>Patientenanamnese</i> Fieberepisoden, Schmerzen, Bauchbeschwerden, Schwellungen, Müdigkeit, erhöhter Appetit, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Verhaltensänderungen</p>	<p>Empfohlen bei jedem Besuch. Hinweisend auf eine Infektion oder Medikamententoxizität (Grad A, starke Empfehlung)</p>
<p><i>Klinische Untersuchung</i></p> <p>Blutdruck</p> <p>Beurteilung des Volumenstatus, einschließlich Ödeme (Aszites, Perikard- und Pleuraergüsse)</p> <p>Medikamententoxizität (z. B. Striae rubrae, cushingoide Auffälligkeiten, avaskuläre Nekrose, Akne, Tremor, Hirsutismus, Zahnfleischhyperplasie)</p> <p>Anzeichen einer Infektion (Atemwege, Haut, Peritonitis, Harnwege)</p> <p>Ophthalmologische Untersuchung (Glaukom, Katarakt)</p>	<p>Empfohlen bei jedem Besuch (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Empfohlen bei Patienten mit Rezidiv bei jedem Besuch (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Empfohlen bei jedem Besuch bei Patienten, die immunsuppressive Medikamente einnehmen (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Empfohlen bei jedem Besuch (Grad A, starke Empfehlung)</p> <p>Jährlich empfohlen bei Patienten unter PDN-Therapie (Grad A, starke Empfehlung)</p>

<p><i>Anthropometrie</i></p> <p>Wachstumskurven: Körperhöhe/Länge, Gewicht und Kopfumfang (<2 Jahre)</p> <p>Berechnung des BMI und des jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</p>	<p>Empfohlen bei jedem Besuch; die Daten sollten mit entsprechenden nationalen Standards oder WHO-MGRS-Wachstumskurven verglichen werden.</p> <p>Empfohlen bei Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate eine PDN-Behandlung erhalten haben (Grad A, starke Empfehlung)</p>
<p><i>Impfstatus</i></p> <p>Überprüfung/Vervollständigung gemäß den nationalen Standards, insbesondere für Kapselbakterien: Pneumokokken, Meningokokken, Hämophilus influenzae, Hep B, SARS-CoV2, Influenza und Varizella zoster</p>	<p>Empfohlen je nach Bedarf (Grad D, schwache Empfehlung)</p>
<p>Klinische Chemie</p>	
<p><i>Spontanurin</i></p> <p>Protein/Kreatinine Quotient (vorzugsweise im ersten Morgenurin)</p>	<p>Empfohlen je nach Bedarf (positive Urinteststreifenuntersuchung) (Grade X, schwache Empfehlung)</p>
<p><i>Blut</i></p> <p>Grosses Blutbild, Kreatinin, eGFR, Harnstoff, Elektrolyte, Albumin</p> <p>MPA, CsA, TAC</p> <p>25-OH-Vitamin D</p>	<p>Empfohlen bei Bedarf bei Patienten, die immunsuppressive Medikamente einnehmen, oder bei komplizierten Rezidiven (Grad A, starke Empfehlung).</p> <p>Wir empfehlen ein (pharmakokinetisches) <i>Monitoring</i> bei Patienten, die bestimmte immunsuppressive Medikamente einnehmen, wie in Tabelle 5 angegeben (Grad B, moderate Empfehlung)</p> <p>Jährliche Bestimmung bei Patienten mit SDNS oder FRNS (nach dreimonatiger Remission); anzustreben sind Werte > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) (Grad C, schwache Empfehlung).</p>
<p>Bildgebung</p>	
<p>Nierensonographie</p>	<p>Empfohlen vor einer Nierenbiopsie (Grad A, starke Empfehlung)</p>
<p>Histopathologie</p>	
<p>Nierenbiopsie</p>	<p>Wir empfehlen, bei Patienten mit SSNS im Rahmen der Nachsorge eine Nierenbiopsie zu erwägen, wenn der histopathologische Befund möglicherweise die Therapie beeinflussen oder zur Beurteilung der Prognose beitragen kann (Grad X, moderate Empfehlung).</p>

MPA, Mycophenolatsäure; CsA, Cyclosporin A; TAC, Tacrolimus

Tabelle 5:

Dosierung, Monitoring, unerwünschte Nebenwirkungen und Kosten von Medikamenten, die als Erhaltungstherapie bei FRNS- und SDNS-Patienten eingesetzt werden.

Medikament Therapeutische Dosis	Monitoring	Unerwünschte Nebenwirkungen	Kosten
<p>Niedrig-dosiertes PDN an alternierenden Tagen ≤0.5 mg/kg/alt Tag, max 20 mg alt Tag</p> <hr/> <p>Niedrig-dosiertes PDN täglich ≤0.25 mg/kg/Tag, max 10 mg/Tag</p>	<p>Vierteljährlich: Blutdruck, Größe, Gewicht Jährlich: ophthalmologische Untersuchung</p>	<p>Adipositas/ Gewichtszunahme, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Verhaltensstörungen/ Psychiatrische Störungen, Schlafstörungen, Wachstumsstörungen, cushingoide Auffälligkeiten, Striae rubrae/distensae, Glaukom, Katarakt, Knochenschmerzen, avaskuläre Nekrosen</p>	Niedrig
<p>Calcineurin Inhibitoren</p> <p>Cyclosporin A Start: 3-5 mg/kg pro Tag (max. 250 mg), aufgeteilt auf 2 Dosen alle 12h, Zielwert: C₀ 60-100 ng/ml <u>oder</u> C₂ 300-550 ng/ml (anzustreben ist die niedrigstmögliche Dosis zum Remissionserhalt).</p> <p>Tacrolimus Start: 0.1-0.2 mg/kg pro Tag (max. 10 mg), aufgeteilt in 2 Dosen alle 12 Stunden Zielwert: C₀-Spiegel zwischen 3-7 ng/ml (anzustreben ist die niedrigstmögliche Dosis zum Remissionserhalt).</p>	<p>Vierteljährlich: Blutdruck Grosses Blutbild, Kreatinin, eGFR, K+ Transaminasen, Lipide Harnsäure (CsA) Mg+ (TAC) Nüchtern-Glukose (TAC) Medikamentenspiegel</p> <p>Nach 2-3 Jahren Absetzen des Medikaments oder Nierenbiopsie erwägen, um Toxizität zu vermeiden bzw. nachzuweisen.</p>	<p>Akute und chronische Nephrotoxizität, Bluthochdruck, Krampfanfälle, Tremor, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Hirsutismus (CsA), Zahnfleischhyperplasie (CsA), Diabetes mellitus (TAC).</p> <p>TAC Medikamentenspiegel können bei starkem Durchfall ansteigen. Risiko der Toxizität aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachten (z. B. Makrolid-Antibiotika, bestimmte Antiepileptika und Grapefruitsaft erhöhen die Medikamentenspiegel)</p>	Mäßig-hohe Kosten, CsA weniger als TAC
<p>Cyclophosphamid 2 mg/kg pro Tag (max. 150 mg) über 12 Wochen (oral) <u>oder</u> 3 mg/kg pro Tag (max. 150 mg) über 8 Wochen Verabreichung in einer einzelnen morgendlichen Dosis bevorzugt Nicht mehr als ein Behandlungszyklus (max TCD 168 mg/kg)</p>	<p>Grosses Blutbild alle 14 Tage während der Therapie</p>	<p>Leukopenie, schwere Infektionen, Alopezie, Nagelverfärbung, Krampfanfälle, Infertilität, abdominelle Beschwerden (Bauchschmerzen, Durchfall), hämorrhagische Zystitis, Gelbsucht</p> <p>Jugendliche im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine</p>	Niedrig

<p>Verabreichung gemeinsam mit oralem PDN an jedem zweiten Tag, beginnend mit einer Dosis von 40 mg/m² (1,5 mg/kg), die im Laufe der Behandlung auf 10 mg/m² (0,3 mg/kg) reduziert wird</p>		<p>ungeplante Schwangerschaft vermieden werden muss (CYC kann fetale Missbildungen verursachen).</p>	
<p>Levamisol 2-2.5 mg/kg/jeden zweiten Tag (max. 150 mg)</p> <p>In einigen Fällen wird LEV anfangs mit oralem PDN an Nicht-LEV-Tagen abgewechselt</p>	<p>Vierteljährlich: Grosses Blutbild, Transaminasen</p> <p>Halbjährlich: ANCA-Titer (auch zu Beginn der Behandlung)</p>	<p>Arthritis, vaskulitischer Hautausschlag, Neutropenie, Transaminasenanstieg</p>	<p>Niedrig</p>
<p>Mycophenolatmofetil (MMF)/ Mycophenolnatrium (MPS)</p> <p>MMF: Start: 1200 mg/m² pro Tag aufgeteilt in 2 Dosen alle 12 Stunden^a (max. 3000 mg)</p> <p>MPS: 360 mg entsprechen 500 mg von MMF</p> <p>Therapeutisches Medikamentenmonitoring mittels einer verkürzten Probensammelungsstrategie: Die effektivste MPA AUC₀₋₁₂ liegt über 50 mg x h/L^b</p>	<p>Vierteljährlich: Grosses Blutbild, Transaminasen</p>	<p>Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust (kann durch die Anwendung von MPS verbessert werden). Leukopenie, Anämie und Transaminasenanstieg. Warzen</p> <p>Weibliche Jugendliche/ Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine ungeplante Schwangerschaft vermieden werden muss (MMF/MPS können fetale Missbildungen verursachen).</p>	<p>Hoch; MPS ist teurer als MMF</p>
<p>Rituximab 375 mg/m² für 1-4 Dosen pro Behandlungszyklus (max. Einzeldosis 1000 mg) in wöchentlichen Intervallen Ziel: CD19-Depletion (< 5 Zellen/mm³ bzw. <1% Gesamtlymphozyten). Als Prämedikation werden häufig Antihistaminika, Paracetamol und Steroide eingesetzt. Wiederholte Behandlungen sind möglich; Verabreichung jeweils in der Remission nach angemessener Prämedikation unter engmaschiger Überwachung und Kontrolle. Hepatitis B und C, HIV, EBV, Tuberkulose / jede aktive</p>	<p>Vierteljährlich: Grosses Blutbild Transaminasen CD19-Anzahl und % IgG (vor Gabe, vierteljährlich im 1. Jahr, dann jährlich)</p>	<p>Infusionsreaktionen, Infektionen, Aktivierung von latenten Viren, transienter oder persistierender IgG-Mangel Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen: Tuberkulose, Hepatitis-B- oder JC-Virus-Infektion, Myokardfunktionsstörungen, Risiko einer progr. multifokalen Leuko-enzephalopathie (PML). Bei Verdacht auf eine Infektion ist eine diagn. Untersuchung einschl. Röntgenaufnahmen des Thorax durchzuführen.</p>	<p>Hoch</p>

Infektion vor Verabreichung ausschließen			
--	--	--	--

C_0 , Talspiegel; C_2 , Spiegel zwei Stunden nach Einnahme; eGFR, berechnete glomeruläre Filtrationsrate; LEV, Levamisol; CsA, Cyclosporin A; TAC, tacrolimus; AUC, "Area under the curve". Evidenz und Grading werden im Text angegeben.

^aDie Therapie kann bei Patienten zunächst mit der halben Dosis begonnen werden. Wenn keine Nebenwirkungen auftreten, z. B. Leukopenie oder gastrointestinale Beschwerden, kann die Dosis nach einer Woche erhöht werden.

^bEine verkürzte Blutprobensammelungsstrategie zur Beurteilung des pharmakokinetischen Profils als Maß für die MPA-Gesamtexposition wurde in Kindern mit NS in Remission unter MMF Monotherapie validiert. Diese erfordert drei Messungen der MPA-Plasmakonzentration zu den Zeitpunkten 0 min (vor Dosisverabreichung, C_0), 60 min (C_1), 120 min (C_2) nach Dosisverabreichung), und erlaubt eine gute Schätzung der MPA-AUC₀₋₁₂ unter Verwendung der Formel $eMPA - AUC_{0-12} = 8.70 + 4.63 * C_0 + 1.90 * C_1 + 1.52 * C_2$ [152]. Alternativ kann folgende Formel verwendet werden: $eMPA - AUC_{0-12} = 7.75 + (6.49 * C_0) + (0.76 * C_{0.5}) + (2.43 * C_2)$. Diese wurde ursprünglich in erwachsenen herztransplantierten Patienten etabliert, die gleichzeitig mit CsA behandelt wurden [108, 152, 153].

Tabelle 6: Patientenevaluationsbogen zur Unterstützung der Transition

Kategorie		Zu evaluieren
Patientenanamnese	Krankheitscharakteristika	Erstmanifestationsalter, FRNS oder SDNS, Anzahl der Rezidive Zeitpunkt des letzten Rezidivs, Zeit bis zum Ansprechen auf PDN
	Medikamentenanamnese	Benötigte PDN-Dosis zur Remissionsinduktion, aktuelle Medikation, kumulative PDN-Dosis, CNIs, cytotoxische Wirkstoffe, anti-CD20s, andere Biologika
	Komplikationen des NS Nebenwirkungen der Medikamente	Episoden von akutem Nierenversagen, Thrombosen Multiple; e.g. Hautprobleme, Wachstumsstörungen, Infektionen, mentale Probleme
	Nierenbiopsie	Zeitpunkt der Biopsie, Überprüfung des Biopsiebefundes biopsy; im Zweifelsfall mit dem Pathologen diskutieren.
Körperliche Untersuchung	Blutdruck Anthropometrie Body-Mass-Index Allgemeine körperliche Untersuchung	Bluthochdruck, Wachstumsstörungen, Adipositas, Striae, Hautprobleme, Zahnfleischhypertrophie, Hirsutismus, Haarausfall/Alopezie
Laboruntersuchung	Blut: klinische Chemie, Blutfette Blutbild, IgG (nach antiCD20mAb-Verabreichung) Blutzucker, HbA1c ANCA (nach/ bei Gabe von Levamisol)	Nierenfunktionseinschränkung Dyslipidämie Neutropenie Hypogammaglobulinämie Diabetes mellitus Vaskulitis
Radiologische Evaluation	DEXA-Messung bei Patienten mit geringer Muskelmasse, Gebrechlichkeit oder Frakturen geringer Intensität zu erwägen	Osteopenie/ Osteoporosis
Konsile, falls aufgrund der Vorgeschichte indiziert	Ophthalmologische Untersuchung Kardiologische Untersuchung	Katarakt, Glaukom Pulmonale Hypertonie, venöse Insuffizienz (Thrombosen in der Anamnese)
Soziale und andere Erwägungen	Bildung/Beruf/Lebensstil Lebensqualität Kontinuierliche Unterstützung durch Psychologen, Sozialarbeiter usw. Kenntnisse zum Selbstmanagement	Freunde, Partner, Menstruationszyklus Geplante Elternschaft

Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die wertvollen Beiträge der Mitglieder des Abstimmungsgremiums, die die *IPNA-Regional Societies* vertreten, d. h. ESPN: Antonia Bouts (Amsterdam, Niederlande), Claire Dossier (Paris, Frankreich), Francesco Emma (Rom, Italien), Markus Kemper (Hamburg, Deutschland), Rezan Topaloglu (Ankara, Türkei), Aoife Waters (London, Vereinigtes Königreich), Lutz Thorsten Weber (Köln, Deutschland), Alexandra Zurowska (Gdansk, Polen); ASPN: Keisha L. Gibson (Chapel Hill, Vereinigte Staaten), Larry Greenbaum (Atlanta, Vereinigte Staaten), Susan Massengill (Charlotte, Vereinigte Staaten), David Selewski (Charleston, Vereinigte Staaten), Tarak Srivastava (Kansas City, Vereinigte Staaten), Chia-shi Wang (Atlanta, Vereinigte Staaten), Scott Wenderfer (Vancouver, Kanada); ANZPNA: Lillian Johnstone (Clayton, Australien), Nicholas Larkins (Perth, Australien), William Wong (Auckland, Neuseeland); AsPNA: Agnes A. Alba (Quezon City, Philippinen), TS Ha (Cheongju, Korea), Masoumeh Mokham (Teheran, Iran), Xuhui Zhong (Peking, China); JSPN: Riku Hamada (Tokio, Japan), Kazumoto Iijima (Kobe, Japan), Kenji Ishikura, (Sagamihara, Japan), Kandai Nozu (Kobe, Japan); ALANEPE: Nilzete Bresolin (Florianópolis, Brasilien), Nilka De Jesus Gonzalez (San Juan, Puerto Rico), Jaime Restrepo (Cali, Kolumbien); AFPNA: Ifeoma Anochie (Port Harcourt, Nigeria), Mignon McCulloch (Kapstadt, Südafrika).

Die Autoren möchten sich auch bei den folgenden externen Experten bedanken: pädiatrische Endokrinologen: Agnes Linglart (Paris, Frankreich), Dirk Schnabel, Berlin, Deutschland; Allgemeinpädiater: Adamu Sambo (Gloucestershire, Vereinigtes Königreich); Experten für den Übergang: Marjo van Helden (Nijmegen, Niederlande), Ben Sprangers (Leuven, Belgien); Ernährungsberater: Stefanie Steinmann (Hannover, Deutschland), Sheridan Collins (Sydney, Australien), Katie Byrne (Michigan, Vereinigte Staaten) und Patientenvertreter: Clemens und Juliane Brauner (Hannover, Deutschland), Chandana Guha (Sydney, Australien), Stephane Serre (Toulouse, Frankreich).

Finanzierung

Die *Open-Access-Finanzierung* erfolgte durch das Projekt DEAL. Die *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) hat diese Initiative initiiert, organisiert und finanziert. Der Geldgeber hatte keinen Einfluss auf den Inhalt der Leitlinie.

Konkurrierende Interessen (*conflicts of interests*)

D.H. hat Forschungszuschüsse von Kyowa Kirin und Amgen erhalten und Honorare für Referenten und/oder Berater von Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon und Chiesi erhalten. O.B. erhielt Referenten- und/oder Beraterhonorare von Amgen, Chiesi, Novartis und Octapharma. Diese standen in keinem Zusammenhang mit dem Thema dieser Leitlinie. M.V. erhielt Forschungszuschüsse von Alexion und Honorare als Referent und/oder Berater von Alexion, Apellis, Chemocentrix, Novartis, Roche und Travere. Diese hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieser Leitlinie. H.K. hat an klinischen Studien von Alexion, Amgen, Astellas, Bayer, Chong Kun Dang, Handok und Kyowa Kirin teilgenommen und erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratung von Alexion, Bayer, Chong Kun Dang, Handok und Kyowa Kirin. M.C. hat Beratungshonorare von Novartis und Ausbildungszuschüsse von Recordati erhalten. Die anderen Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

REFERENCES:

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 392:61-74
2. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2:880-890
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1997) Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 8:769-776
4. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, Pearl RJ, Chanchlani R, Licht CPB, Radhakrishnan S, Brooke J, Reddon M, Levin L, Aitken-Menezes K, Noone D, Parekh RS (2020) Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int reports* 5:426-434
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) (1982) Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451-454
6. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ (2005) Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 147:202-207
7. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, Hagstrøm S, Rittig S (2019) Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol* 34:641-648
8. Marchel DM, Gipson DS (2021) Adult survivors of idiopathic childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 36:1731-1737
9. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F (2017) Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:332-345
10. Hahn D SS, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020(8):CD001533
11. Gellermann J, Querfeld U (2004) Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 19:101-104
12. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 4:Cd002290
13. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH (2001) A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-282
14. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK (2017) Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 21:143-151
15. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:753-779
16. 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. *Ann Intern Med* 166:128-132
17. 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. *J Clin Epidemiol* 64:395-400
18. American Academy of Pediatrics (AAP) (2004) Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 114:874-877

19. 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 (2020) IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 35:1529-1561
20. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:S1-s276
21. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN (2001) Conversion between bromocresol green- and bromocresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16:1925-1929.
22. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M (2019) The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int* 95:1514-151.
23. 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 *Nat Rev Nephrol* 15:577-589
24. Cole TJ, Lobstein T (2012) Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 7:284-294
25. 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* 105:1242-1249
26. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 25:1707-1710
27. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, Webb H, Heselden M, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Levtchenko E, Vivarelli M (2021) Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol* 17:277-289
28. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, Levtchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O (2020) Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Human Genet* 28:1368-1378
29. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362:629-639
30. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N (2015) Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol* 30:445-450
31. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 119:e907-919
32. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F (2015) A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 26:1279-1289
33. Niaudet P, Gubler MC (2006) WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 21:1653-166.
34. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 23:1291-1297

35. Iványi B, Rácz GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, Maróti Z, Bereczki C (2018) Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatr Nephrol* 33:439-446
36. Ranganathan S (2016) Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr* 4:32
37. Glenn D, Ocegueda S, Nazareth M, Zhong Y, Weinstein A, Primack W, Cochat P, Ferris M (2016) The global pediatric nephrology workforce: a survey of the International Pediatric Nephrology Association. *BMC Nephrol* 17:83
38. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. The Cochrane database of systematic reviews: Cd001533
39. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A (2015) Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 87:217-224
40. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, van der Heijden AJ, Nauta J (2013) Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:149-159
41. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K (2015) A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 87:225-232
42. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ (2019) Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 365:l1800
43. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN (1997) Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:597-599
44. Li X, Li Z, Cheng Z (1994) Treatment of children with simple nephrotic syndrom using prednisone once per day. *Acta Academiae Medicinae Hubei* 15:386-388
45. Warshaw BL, Hymes LC (1989) Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 83:694-699
46. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF (2021) Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020 36:2971-2985
47. 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. *Ital J Pediatr* 43:41
48. 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* 124:747-757
49. Deschenes G, Vivarelli M, Peruzzi L (2017) Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr* 176:647-654
50. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, Dagan A (2020) Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 179:279-283
51. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, Okuhara K, Suehiro F, Ohshima Y, Mayumi M (2000) Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 58:1247-1252

52. Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Matsell DG, Mammen C (2018) Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatr Nephrol* 33:1539-1545
53. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N (2009) Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? *Pediatr Nephrol* 24:1027-1031
54. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, Naskar A, Roy B (2020) Efficacy of body weight vs body surface area-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 24:622-629
55. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT (2016) Body weight-based prednisolone versus body surface area-based prednisolone regimen for induction of remission in children with nephrotic syndrome: a randomized, open-label, equivalence clinical trial. *Pediatr Nephrol* 31:595-604
56. Emma F, Montini G, Gargiulo A (2019) Equations to estimate prednisone dose using body weight. *Pediatr Nephrol* 34:685-688
57. Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z, Liu Z, Wu X (2014) A prospective randomly controlled clinical trial on azithromycin therapy for induction treatment of children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 173:509-515
58. Hoyer PF, Brodeh J (2006) Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 17:1151-1157
59. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, Höcker B, Hoyer PF, Kästner B, Kemper MJ, Konrad M, Luntz S, Querfeld U, Sander A, Toenshoff B, Weber LT (2018) Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open* 8:e024882
60. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtchenko E, Mathôt RAA, Florquin S, van Wijk JAE, Schreuder MF, Haverman L, Bouts AHM (2019) Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNs study). *BMJ Open* 9:e027011
61. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 44:61-98
62. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF (2019) Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 34:389-403
63. Jenkins JS, Sampson PA (1967) Conversion of cortisone to cortisol and prednisone to prednisolone. *Br Med J* 2:205-207
64. Rostin M, Barthe P, Houin G, Alvinerie M, Bouissou F (1990) Pharmacokinetics of prednisolone in children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:470-473
65. Gatti G, Perucca E, Frigo GM, Notarangelo LD, Barberis L, Martini A (1984) Pharmacokinetics of prednisone and its metabolite prednisolone in children with nephrotic syndrome during the active phase and in remission. *Br J Clin Pharmacol* 17:423-431
66. Rocci ML, Jr., Assael BM, Appiani AC, Edefonti A, Jusko WJ (1982) Effect on nephrotic syndrome on absorption and disposition of prednisolone in children. *Int J Pediatr Nephrol* 3:159-166
67. Mitchell JC, Counselman FL (2003) A taste comparison of three different liquid steroid preparations: prednisone, prednisolone, and dexamethasone. *Acad Emerg Med* 10:400-403
68. Regan TD, Lewis D, Norton SA (2006) Taste comparison of corticosteroid suspensions. *J Drugs Dermatol* 5:835-837
69. Singhal R, Pandit S, Dhawan N (2015) Deflazacort Versus Prednisolone: Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iran J Pediatr* 25:e510

70. Agarwal I GJ, Moses PD, Mathew L, Prashanth P. (2010) Open randomized clinical study to evaluate efficacy and safety of deflazacort versus prednisolone in idiopathic nephrotic syndrome (abstract no: 558). *Pediatr Nephrol* 2010;(9):1906
71. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P (1997) A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:418-422
72. Lee EC, Kim GA, Koo JW (2014) Toxic epidermal necrolysis associated with deflazacort therapy with nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 33:222-225
73. Saxena I, Kapoor S, Gupta RC (2013) Detection of proteinuria in pregnancy: comparison of qualitative tests for proteins and dipsticks with urinary protein creatinine index. *J Clin Diagn Res* 7:1846-1848
74. Robert CF, Mauris A, Bouvier P, Rougemont A (1995) Proteinuria screening using sulfosalicylic acid: advantages of the method for the monitoring of prenatal consultations in West Africa. *Soz Praventivmed* 40:44-49
75. Dissanayake VH, Morgan L, Broughton Pipkin F, Vathanan V, Premaratne S, Jayasekara RW, Seneviratne HR (2004) The urine protein heat coagulation test--a useful screening test for proteinuria in pregnancy in developing countries: a method validation study. *BJOG* 111:491-494
76. Penagos JAV TJ, Jaramillo JDL, Marulenda NLG, Gallego JG (2011) Use of sulfosalicylic acid in the detection of proteinuria and its application to hypertensive problems in pregnancy. *IATREIA* 2011;24(3):259-266
77. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1409-1416
78. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrology (APN) (1979) Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* 1:401-403
79. Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A (2021) Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:225-232
80. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, Lugani F, Benetti E, Morello W, Molino D, Mattozzi F, Pennesi M, Maringhini S, Pasini A, Gianoglio B, Pecoraro C, Montini G, Murer L, Ghiggeri GM, Romagnani P, Vivarelli M, Emma F (2021) Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int* 99:475-483
81. Schijvens AM, Dorresteyn EM, Roeleveld N, Ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, van de Kar N, van den Heuvel L, Schreuder MF (2017) REducing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome: the RESTERN study- protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study. *BMJ Open* 7:e018148
82. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Prajapati H, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2021) Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* (3):236-243.
83. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS (2008) Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 93:226-228
84. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A (2011) Daily Corticosteroids Reduce Infection-associated Relapses in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:63-69
85. Mattoo TK, Mahmoud MA (2000) Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 85:343-345

86. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, Trompeter RS (2017) Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:1377-1382
87. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273:408-412
88. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP (1998) Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 352:609-613
89. Moorani KNKKMARA (2003) Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(6):337-339
90. Christian MT, Webb NJA, Woolley RL, Afentou N, Mehta S, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Finlay ER, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2022) Daily low-dose prednisolone to prevent relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with an upper respiratory tract infection: PREDNOS2 RCT. *Health Technol Assess* 26:1-94
91. Elzouki AY, Jaiswal OP (1988) Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr* 27:387-392
92. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR (1992) Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 6:247-250
93. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A (2019) Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 34:829-835
94. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N (2014) Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Pediatr Nephrol* 9:271-278
95. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M (2008) Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 73:1167-1173
96. Niaudet P (1992) Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 6:1-3
97. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L, Liu A (2012) Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:2073-2079
98. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB (2006) Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 21:1848-1854
99. Tojo S (1994) Clinical evaluation of ciclosporin in the treatment of nephrotic syndrome; a multi-center double blind study. *Kidney Dial* 37:565-608
100. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M (2010) Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 25:3956-3962
101. Niaudet P, Broyer M, Habib R (1991) Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 35 Suppl 1:S31-36
102. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M (2005) Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20:2433-2438

103. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H (1990) Ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:474-477
104. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H (1993) Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:249-252
105. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N (1999) Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:33-38
106. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M (2012) Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583
107. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:2013-2020
108. 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. *J Am Soc Nephrol* 24:1689-1697
109. 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* 31:1852-1853
110. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L (2016) Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic)* 21:21-27
111. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K (2013) Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 172:513-518
112. Morgan C, Sis B, Pinsk M, Yiu V (2011) Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 26:2860-2865
113. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P (2012) Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:235-241
114. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W (2006) Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 21:1761-1763
115. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N (2002) Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1801-1805
116. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y (2006) Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 91:666-670
117. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H (2010) Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 220:183-186
118. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M (2008) Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23:2531-2536
119. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2006) Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. *Pediatr Nephrol* 21:958-961
120. David-Neto E, Araujo LP, Feres Alves C, Sumita N, Romano P, Yagyu EM, Nahas WC, Ianhez LE (2002) A strategy to calculate cyclosporin A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 6:313-318

121. Filler G (2005) How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral®) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant* 20:1032-1034
122. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M (2004) Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:494-498
123. Abeyagunawardena ATRS (2006) Intravenous pulsed vs oral Cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome (abstract no: COD.PP 54). *Pediatr Nephrol* 2006;21(10):1535
124. Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, Deschênes G, Baudouin V (2011) Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:927-932
125. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF (2003) Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 18:661-664
126. Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, de Araujo Montalvão JA, Novaes RH, de Sá VM, Monteiro de Carvalho Dde B, Matuck T (2011) Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:915-920
127. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignonis V, Bendeddouche S, Afroukh-Hacini N, Cochat P, Llanas B, Decramer S, Ranchin B (2010) Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 26:178-184
128. Bajeer IA, Khatri S, Tresa V, Hashmi S, Mubarak M, Lanewala AA (2018) Histopathological Spectrum and Short-Term Outcome of Treatment with Cyclophosphamide in Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 28:436-439
129. Kyrieleis HAC, Levtchenko EN, Wetzels JFM (2007) Long-Term Outcome After Cyclophosphamide Treatment in Children With Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 49:592-597
130. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, El-Desoky SM (2020) Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 35:1445-1453
131. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. (1993) Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8:1326-1332
132. Sandhu J, Bhat D, Dhooria GS (2021) Oral cyclophosphamide therapy in 100 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome: experience from a developing country. *Pediatr Nephrol* 36:2759-2767
133. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119:366-369
134. Pooni PA, Bhargava S, Kakkar S, Gill KS, Rivkees SA, Crawford JD (1988) The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *Pediatr Nephrol* 259:2123-2125
135. Clowse MB, McCune WJ (2021) General toxicity of cyclophosphamide in rheumatic disease. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com>. Accessed Aug 13, 2020
136. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J (1986) Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 46:331-333
137. Wang CL, Wang F, Bosco JJ (1995) Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 4:11-14

138. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL (1977) Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr* 91:385-394
139. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, Massella L, Emma F, Niaudet P, Cornelissen EAM, Schurmans T, Raes A, van de Walle J, van Dyck M, Gulati A, Bagga A, Davin JC (2018) A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 93:510-518
140. Donia AF, Ammar HM, El-Agroudy Ael B, Moustafa Fel H, Sobh MA (2005) Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 20:1420-1425
141. Sural S, Pahari D, Mitra K, Bhattacharya S, Mondal S, Taraphder A (2001) Efficacy of levamisole compared to cyclophosphamide and steroid in frequently relapsing (FR) minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *J Am Soc Nephrol* 12:126A
142. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A (2019) Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int* 95:210-218
143. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S (2014) Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Ind Pediatr* 51:371-373
144. Moorani KN, Zubair AM, Veerwani NR, Hotchandani HJ (2020) Efficacy of Levamisole in children with Frequent Relapsing and Steroid Dependent Nephrotic Syndrome at Tertiary Care Center-Karachi. *Pak J Med Sci* 36:1193-1198
145. Chen SY, Wu CY, Tsai IJ, Tsau YK (2010) Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: emphasized on treatment effect. *Nephrology (Carlton, Vic)* 15:336-339
146. Sümegi V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S (2004) Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:1354-1360
147. Fu LS, Shien CY, Chi CS (2004) Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. *Nephron Clin Pract* 97:c137-141
148. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S (2017) Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:1363-1367
149. Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S (2017) Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *Ind Pediatr* 54:831-834.
150. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K (2007) A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:71-76
151. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T (2009) Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 72:268-27.
152. Benz MR, Ehren R, Kleinert D, Müller C, Gellermann J, Fehrenbach H, Schmidt H, Weber LT (2019) Generation and Validation of a Limited Sampling Strategy to Monitor Mycophenolic Acid Exposure in Children With Nephrotic Syndrome. *The Drug Monit* 41:696-702
153. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M, Gralak B, Szlaska I (2009) A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant patients treated with concomitant cyclosporine. *J Clin Pharm Ther* 34:89-101
154. van Gelder T, Berden JHM, Berger SP (2014) To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant* 30:560-564
155. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B (2002) Comparison of the Emit immunoassay with HPLC

- for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clinical Chem* 48:517-525
156. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC (2007) Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:2059-2065
 157. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK (2013) Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 28:93-97
 158. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B (2020) The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clin Kidney J* 13:179-183
 159. Nandi M, Mandal SK, Samanta M, Majhi A, Das MK (2019) Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Ind J Nephrol* 29:34-41
 160. Kapoor K, Saha A, Kaur M, Dubey NK, Upadhyay AD (2017) Mycophenolate Sodium for Children with Frequently Relapsing or Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *Ind Pediatr* 54:885-886
 161. Mouyis M, Flint JD, Giles IP (2019) Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheuma* 48:911-920.
 162. Kuypers DRJ, Van Mieghem T, Meijers B, Claes K (2016) Updated Manufacturer and European Medicines Agency Recommendations on the Use of Mycophenolate Acid. *Transplant* 100:e50-e51
 163. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD (2019) Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 7:178
 164. Chan EY, Tullus K (2021) Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen. *Pediatr Nephrol* 36:1397-1405.
 165. Bhatia D, Sinha A, Hari P, Sopory S, Saini S, Puraswani M, Saini H, Mitra DK, Bagga A (2018) Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 84:520-526
 166. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y (2022) Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 33:401-419
 167. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y (2014) Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 384:1273-1281
 168. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C, Pawlak A, Audard V, Ollero M, Guignon V, Sahali D (2018) NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimm* 88:91-102
 169. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dalleria N, Sica F, Belingheri M, Scolari F, Ghiggeri GM (2011) Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1308-1315
 170. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, Shin JI, Cho MH, Lee JH, Park YS, Ha IS, Cheong HI, Kim SY, Lee SJ, Kang HG (2018) Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine* 97:e13157
 171. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F (2018) Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 172:757-764

172. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM (2015) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 26:2259-2266
173. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, Prunotto M, Ghiggeri GM (2020) Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatr Nephrol* 35:1437-1444
174. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 175:631-632
175. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, Shimizu T (2017) Predictors of relapse and long-term outcome in children with steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab treatment. *Clin Exp Nephrol* 21:671-676
176. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, Niel O, Baudouin V, Deschênes G (2019) Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 34:253-259
177. Lim ZRS, Teh KL, Das L, Arkachaisri T (2021) Neutropenia following Rituximab in paediatric non-malignant diseases: case series and review of the literature. *Singapore Med J*. doi: 10.11622/smedj.2021188
178. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF (2016) Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 35:2457-2462.
179. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J (2012) Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM* 105:545-550
180. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K (2020) Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int* 97:393-401
181. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, Rocca S, Massella L, Gargiulo A, Lo Russo A, Capponi C, Cotugno N, Porzio O, Onetti Muda A, Palma P, Emma F, Vivarelli M (2019) Prolonged Impairment of Immunological Memory After Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Immunol* 10:1653
182. Chan EY-h, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan C-Y, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura K, Kamei K, Kemper MJ, Ma AL-t, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *J Am Soc Nephrol* 33:1193-1207
183. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K (2011) Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:1823-1828
184. 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. *Pediatr Nephrol* 32:181-184
185. Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, Cravedi P, Lugani F, Antonini F, Prunotto M, Emma F, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Human or Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies for Children with Nephrotic Syndrome: A Superiority Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 32:2652-2663

186. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr., Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, Barron BA, Gordillo PG, Hallman N, Tiddens HA (1970) Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1:959-961
187. Wang C-s, Travers C, McCracken C, Leong T, Gbadegesin R, Quiroga A, Benfield MR, Hidalgo G, Srivastava T, Lo M, Yadin O, Mathias R, Araya CE, Khalid M, Orjuela A, Zaritsky J, Al-Akash S, Kamel M, Greenbaum LA (2018) Adrenocorticotrophic Hormone for Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:1859-1865
188. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S (2000) A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 58:317-324
189. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA (1995) Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 346:148-152
190. Bockenbauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 28:1153-1156
191. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 29:1159-1167
192. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 53:1111-1117
193. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:907-913
194. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Jain A, Mattoo TK (2007) Serum osmolal gap in patients with idiopathic nephrotic syndrome and severe edema. *Pediatrics* 119:e1404-1407
195. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I (2009) Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy: the influence of familial essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 32:258-262
196. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guillian BP, Aggrawal KC (2018) Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol* 22:1157-1162
197. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP (2019) Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 7:287
198. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E (1990) Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 10 Suppl 1:76-80
199. ISKDC (1981) 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. *J Pediatr* 98:561-564
200. Gabban NIAI AE, Abd HN (2010) Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med* 2010; 4:271-276
201. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM (2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
202. 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. *J Hypertens* 34:1887-1920
203. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, Das R, Rawat A, Singh S (2014) Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol* 18:803-813

204. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan JD, Smoyer WE (2009) Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 155:105-110, 110.e101
205. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE (2012) Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:513-520
206. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 15:74-78
207. Zaffanello M, Franchini M (2007) Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology* 12:69-73
208. 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. *Pediatr Nephrol* 34:261-267
209. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 29:989-997
210. (1984) 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. *Pediatrics* 73:497-501
211. 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. *Eur J Pediatr* 169:73-76
212. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81:849-856
213. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *Am J Dis Child* 136:732-736
214. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 31:1383-1402
215. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V (2019) Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *J Bras Nephrol* 41:526-533
216. Feinstein EI, Chesney RW, Zelikovic I (1988) Peritonitis in childhood renal disease. *Am J Nephrol* 8:147-165
217. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK (1995) Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:431-434
218. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL (2002) Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17:678-682
219. Teo S, Walker A, Steer A (2013) Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 49:1069-1071
220. Manta M, Singh S (2019) Infection associated relapses in children with nephrotic syndrome: A short-term outcome study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 30:1245-1253
221. Yetgin S, Gur A, Saatci U (1980) Non-specific immunity in nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 69:21-24
222. Matsell DG, Wyatt RJ (1993) The role of I and B in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res* 34:84-88
223. Tain YL, Lin G, Cher TW (1999) Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 13:835-837
224. Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W (1991) Primary peritonitis in childhood nephrotic syndrome: a changing trend in causative organisms. *J Med Associ Thailand* 74:502-506
225. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356:2751-2752

226. HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children (2013). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Pneumocystis jirovecii, last update Nov 6, 2013. Accessed December 2020 [Dosing Table Pneumocystis jirovecii, p.32]
227. HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (2019). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. Pneumocystis jirovecii, last update Mar 28, 2021. Accessed December 2020
228. BMJ Best Practices: Karim MYBBP (2018) Secondary Hypogammaglobulinemia. <http://bestpractice.bmj.com>, accessed Mar 21, 2018 (Update Nov 14, 2021: Barmetter S)
229. Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, Bonato I (2021) Vaccines and Disease Relapses in Children with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:937-938
230. Ishimori S, Kamei K, Ando T, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Ishikura K (2020) Influenza virus vaccination in children with nephrotic syndrome: insignificant risk of relapse. *Clin J Am Soc Nephrol* 24:1069-1076
231. Fernandes P, Jorge S, Lopes JA (2010) Relapse of nephrotic syndrome following the use of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Clin Exp Nephrol* 56:185-186
232. Klifa R, Toubiana J, Michel A, Biebuyck N, Charbit M, Heidet L, Krid S, Krug P, Salomon R, Boyer O (2019) Influenza vaccination among children with idiopathic nephrotic syndrome: an investigation of practices. *BMC Nephrol* 20:65
233. Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K (2021) Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep* 11:23305
234. Tanaka S, Saikusa T, Katafuchi Y, Ushijima K, Ohtsu Y, Tsumura N, Ito Y (2015) Serologic response after vaccination against influenza (A/H1N1)pdm09 in children with renal disease receiving oral immunosuppressive drugs. *Vaccine* 33:5000-5004
235. Tran CL, Selewski DT, Oh GJ, Troost JP, Massengill SF, Al-Akash SI, Mahesh S, Amin R, Ashoor IF, Chanchlani R, Kallash M, Woroniecki RP, Gipson DS (2020) Pediatric Immunization Practices in Nephrotic Syndrome: An Assessment of Provider and Parental Knowledge. *Front Pediatr* 8:619548
236. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P (2020) Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortality Wkly Rep* 69:130-132
237. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S (2018) Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 196:217-222.e211
238. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA (2003) Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 142:145-148
239. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, Chanchlani R, Pradhan S, Raina R, Marks SD (2021) Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child* 106:1058-1065
240. Fribourg M, Cioni M, Ghiggeri G, Cantarelli C, Leventhal JS, Budge K, Bin S, Riella LV, Colucci M, Vivarelli M, Angeletti A, Perin L, Cravedi P (2021) CyTOF-Enabled Analysis Identifies Class-Switched B Cells as the Main Lymphocyte Subset

- Associated With Disease Relapse in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Arch Dis Child* 12:726428
241. Finkel KC (1961) Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 28:436-441
 242. Falliers CJ, Ellis EF (1965) Corticosteroids and varicella. Six-year experience in an asthmatic population. *Arch Dis Child* 40:593-599
 243. Dowell SF, Bresee JS (1993) Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 92:223-228
 244. American Academy of Pediatrics (2012) Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases* 29th ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics:2012:2774–2089
 245. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food Drug Admin 2012
 246. 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:e0217749
 247. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol* 14:305-308
 248. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatric Infectious Dis J* 16:1162-1165
 249. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733
 250. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L (2020) Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N Engl J Med* 382:1194-1196
 251. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D (2020) SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 19:102575
 252. Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F, Santaniello M, Ferrando G, Forno R, Cipresso G, Caridi G (2020) COVID-19 in Children with Nephrotic Syndrome on Anti-CD20 Chronic Immunosuppression *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1494-1495
 253. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G (2022) COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol* 37:757-764
 254. El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM (2017) Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J.)* 93:142-147
 255. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A (2003) Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 41:1163-1169
 256. Lettgen B, Jeken C, Reiners C (1994) Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8:667-670
 257. 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. *Eur J Pediatr* 174:911-917
 258. Mishra OP, Meena SK, Singh SK, Prasad R, Mishra RN (2009) Bone mineral density in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Ind J Pediatr* 76:1237-1239
 259. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmér M (2001) Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 90:1127-1130
 260. Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, Dennison EM, Davies JH (2014) Children with nephrotic syndrome have greater bone area but similar volumetric bone mineral density to healthy controls. *Bone* 58:108-113

261. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA (2004) Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 351:868-875
262. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M (1995) Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy. *Clin Pediatr* 34:234-236
263. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, Blydt-Hansen T, Clarson C, Filler G, Hay J, Hebert D, Lentle B, Matzinger M, Midgley J, Moher D, Pinski M, Rauch F, Rodd C, Shenouda N, Siminoski K, Ward LM (2012) Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosis Int* 23:751-760
264. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, Bell L, Clarson C, Couch R, Cummings EA, Filler G, Grant RM, Grimmer J, Hebert D, Lentle B, Ma J, Matzinger M, Midgley J, Pinski M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM (2014) Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporosis Int* 25:627-637
265. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R (1995) Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:278-281
266. Barragry JM, France MW, Carter ND, Auton JA, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD (1977) Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet* 2:629-632
267. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB (2005) Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 20:56-63
268. Banerjee S, Basu S, Sengupta J (2013) Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case-control study. *Pediatr Nephrol* 28:1983-1989
269. Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I (2004) Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 19:869-873
270. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J (2020) Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol* 35:447-454
271. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R (2006) Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:350-354.
272. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS (2014) Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Pediatr Nephrol* 29:1025-1032
273. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A (2005) Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 20:1598-1603
274. Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F, Banerjee S (2017) The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:2063-2070
275. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W (2016) Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101:394-415
276. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R (2016) Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 104:1039-1051
277. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children

- with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 32:1098-1113
278. Basu S, Sen A, Sengupta J, Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, Yap YC, Appadurai M, Sidhu S, Lai CS, Anuar Zaini A, Samingan N, Jalaludin MY (2020) Adrenal Insufficiency in Children With Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Pediatr Nephrol* 8:164
279. Furst DE, Saag KG (2021) Glucocorticoid withdrawal. UpToDate <https://www.uptodate.com>. Accessed Dec 20, 2021.
280. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutr Rev* 54:337-347
281. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP (1972) Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81:251-258
282. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS (1985) Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370
283. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1988) Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 67:226-228
284. Takeichi S, Tazawa M, Morooka M, Minowa S, Yasaki T (1997) [Long-term follow-up study of children with minimal change nephrotic syndrome]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 39:155-160
285. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P (2003) Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 41:550-557
286. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajczkowska M, Kilis-Pstrusinska K, Jakubowska A, Szczepaniak M, Pawlak-Bratkowska M, Tkaczyk M (2014) Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 81:166-173
287. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, Hagemann R (2019) The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 23:676-688
288. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1989) Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1:255-259
289. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtchenko EN (2009) Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1593-1600
290. Motoyama O, Iitaka K (2007) Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 49:623-625
291. Lechner BL, Bockenbauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ (2004) The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:744-74.
292. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T (2001) Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 21:362-367
293. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF (2011) Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26:1753-1757
294. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN (2010) Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 14:603-613
295. Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14:469-472

296. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M (2013) KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 62:403-441
297. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, Wetzels JFM, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Rovin BH (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:268-280
298. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:281-295
299. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K (2014) The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol* 18:939-943
300. Schwartz GJ, Work DF (2009) Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1832-1843
301. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-637