



AWMF-Register Nr.	166/001	Klasse:	S2e
--------------------------	----------------	----------------	------------

AWMF Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie

Beteiligte Fachgesellschaft: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

1. Definition und Abgrenzung

Das nephrotische Syndrom (NS) im Kindesalter wird definiert als das Auftreten einer „großen“ Proteinurie (≥ 40 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/h bzw. ≥ 1 g/ m² KOF/Tag) und Hypalbuminämie (≤ 25 g/L) im Serum (ISKDC 1981). Ödeme sind das klinisch führende Symptom der Erkrankung, sind jedoch nicht obligat. Eine sekundäre Hyperlipidämie in Form einer Erhöhung von Gesamt- und LDL-Cholesterin, in schweren Fällen auch der Triglyzeride, ist meist vorhanden. Man unterscheidet idiopathische (primäre) und symptomatische (sekundäre) Formen des NS; letztere kommen im Rahmen zahlreicher Grunderkrankungen vor und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Das idiopathische nephrotische Syndrom im Kindesalter (iNS, ICD-10-Code: NO4.0) hat eine Inzidenz von 1,8 pro 100.000 Kinder unter 16 Jahren (ESPED-Register 2005 – 2006), d.h. dass jährlich in Deutschland etwa 200 bis 250 Neuerkrankungen auftreten. In 80% der Fälle ist das iNS assoziiert mit minimalen glomerulären Veränderungen (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) in der Nierenbiopsie (1981b; 1981a); häufig finden sich Lipideinschlüssen in den Tubuluszellen (historische Bezeichnung „Lipoidnephrose“). In 90% der Fälle sprechen die betroffenen Patienten auf eine 4-wöchige Therapie mit Glukokortikoiden (hier verkürzt als Steroide bezeichnet) an (1981b). Das typische Manifestationsalter des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms (SSNS) beträgt 1 bis 10 Jahre, das Geschlechterverhältnis Jungen zu Mädchen entspricht etwa 2:1. Beim SSNS des Kindesalters kommt es bei 80-90% der Patienten im Verlauf zu Rezidiven (Tarshish *et al.*, 1997). Diese können selten (infrequent relapser, bei ca. 30% der Betroffenen) oder häufig auftreten (frequent relapser oder steroidabhängig, bei ca. 30-50% der Betroffenen) oder von einer späteren Steroidresistenz gefolgt sein (bis zu 15% der Betroffenen) (1981b; Akchurin & Kaskel, 2013). Hiervon

abzugrenzen und nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind hereditäre Fälle des nephrotischen Syndroms, insbesondere mit Manifestationsalter in den ersten 3 Lebensmonaten (kongenitales nephrotisches Syndrom) und im 4.-12. Lebensmonat (infantiles nephrotisches Syndrom), die genetisch bedingte Veränderungen podozytärer Proteine aufweisen und in der Regel mit einer Steroidresistenz und definierten histologischen Veränderungen assoziiert sind.

Beim iNS im Kindesalter wird bei typischem Manifestationsalter auf eine Nierenbiopsie vor Therapiebeginn verzichtet, wenn sich kein Anhalt für sekundäre Formen eines nephrotischen Syndroms findet. Das Ansprechen auf die empirisch fundierte Therapie mit Prednison hat sich als wichtiger diagnostischer und prognostischer Marker erwiesen (1981a). Ausgehend von einer Dosierungsempfehlung der International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) von 60 mg Prednison/m²/Tag, entsprechend ca. 2 mg Prednison/kg/Tag, hat sich eine international gültige Klassifikation des Ansprechens auf diese Standard-Therapie entwickelt (Tabelle 1).

Kinder mit einem SSNS zeigen in den allermeisten Fällen auch über viele Jahre eine Steroidsensibilität und haben auch bei häufigen Rezidiven eine prinzipiell gute Prognose bzgl. Erhalt der normalen Nierenfunktion.

Hauptproblem im Verlauf des SSNS ist die hohe Rate an Rezidiven und damit verbunden die hohe Rate an Nebenwirkungen der Therapie mit Prednison. Durch multizentrische randomisierte Therapiestudien der *Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie* (GPN; früher *Arbeitsgemeinschaft*, APN) wurden Therapieschemata erarbeitet, mit denen das Risiko sowohl für Rezidive als auch für Steroidtoxizität verringert werden konnte.

Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen zur Therapie des SSNS basieren auf der Abwägung der publizierten Evidenz durch eine Arbeitsgruppe der GPN in Anlehnung an die systematischen Cochrane Reviews zum Thema SSNS sowie die Leitlinien der KDIGO Arbeitsgruppe (Kidney Disease – Improving Global Outcomes). Die Cochrane Reviews finden sich online unter [doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001533.pub5) und [doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub4). Die KDIGO Arbeitsgruppe hat ihre Leitlinien zusammenfassend publiziert (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int, Suppl 2*:139–27). Auf Übereinstimmungen bzw. unterschiedliche Ansichten wird mehrfach im Text Bezug genommen. Eine kritische Abwägung der aktuellen Studienlage (2015) durch Autoren der Cochrane Gruppe findet sich auch im Internet unter [doi: 10.1136/archdischild-2015-308924](https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308924).

Tabelle 1: Klinische Definitionen

Klassifikation	Definition
Remission (Response)	Proteinurie < 4 mg/m ² /h oder Albustix-Teststreifen im Morgenurin negativ oder Spur positiv an 3 aufeinanderfolgenden Tagen; uProt/Krea <0,2 g/g
Vollremission	Remission mit Normalisierung der Serumalbuminkonzentration ≥ 35 g/L
Teilremission	Reduktion der Proteinurie um ≥ 50%, uProt/Krea <2 g/g und >0,2 g/g
Rezidiv (Relapse)	Wiederauftreten der Proteinurie über 40 mg/m ² /h (über 1 g/m ² /d) oder Albustix-Teststreifen im Morgenurin ≥ 100 mg/dL (++) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, uProt/uKrea >2 g/g
Primär steroidsensibles NS (initial responder)	Remission nach einer Therapie mit Prednison 60 mg/m ² /d über 4 Wochen
Primär steroidresistentes NS (initial non-responder)	Keine Remission nach einer Therapie mit Prednison 60 mg/m ² /d über 4 Wochen
Sekundär steroidresistentes NS	Ursprünglich steroidsensibles NS, bei späteren Rezidiven jedoch kein Ansprechen auf eine 4-wöchige Standard-Rezidivtherapie mit Prednison (60 mg/m ² /d)
Seltene Rezidive (infrequently relapsing nephrotic syndrome)	Initial steroidsensibles nephrotisches Syndrom mit 1 Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende oder bis zu 3 Rezidiven innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende
Häufige Rezidive (frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)	Initial steroidsensibles NS mit ≥ 2 Rezidiven innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende oder ≥ 4 Rezidiven innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende
Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Rezidive unter Standard-Rezidivtherapie mit Prednison oder innerhalb von 2 Wochen nach Therapieende.

2. Diagnostik

Die klinische Untersuchung dokumentiert insbesondere Lokalisation und Ausprägung von Ödemen, das Körpergewicht im Verlauf, den arteriellen Blutdruck sowie mögliche Auffälligkeiten im Rahmen einer syndromalen Erkrankung oder Systemerkrankung.

Die Labordiagnostik dient zum Nachweis des NS mit *großer Proteinurie* ($> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h} = 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$) und *selektiver Proteinurie* (Albuminanteil $> 80\%$, Abfall des Serumalbumins $< 25 \text{ g/L}$). Die spezifische Diagnose glomerulärer Erkrankungen ergibt sich aus klinischen Befunden und Laborbefunden. Wichtig ist der Ausschluss anderer Ursachen der Proteinurie, insbesondere sekundärer Formen des NS.

Urin: Urinstatus mittels Teststreifen und Mikroskopie, Sammelurin für quantitative Eiweißausscheidung, Urin-Eiweiß/Kreatinin-Quotient (u-Prot/u-Krea: Konzentration von Protein und Kreatinin im Urin in g/g).

Blut: Großes Blutbild und Thrombozyten, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, Protein, Albumin, Elektrophorese, Leberenzyme, Triglyzeride, Cholesterin.

Immunologische Parameter: Immunglobuline A, M und G, Komplementproteine C3, C4, Anti-Streptolysin-Titer, gegebenenfalls antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), Lupus-Serologie, Hepatitis-Serologie zum Ausschluss einer akuten oder chronischen Hepatitis B oder C.

Gerinnungsdiagnostik: INR/Quick, PTT, Fibrinogen, Antithrombin III.

Sonographie: Nachweis von normalen oder vergrößerten Nieren mit normaler oder angehobener Echogenität, Nachweis von Aszites und Pleuraergüssen. Ausschluss einer Nierenvenenthrombose (Größendifferenz und dopplersonographische Untersuchung).

Röntgendiagnostik: Thoraxaufnahme nur bei pulmonalen Symptomen sowie bei Verdacht auf Lymphom (sehr selten assoziiert mit sekundärem NS)

Nierenbiopsie: Primär nicht indiziert bei typischem Manifestationsalter des iNS und charakteristischem Verlauf mit Ansprechen auf Glukokortikoide. Primär indiziert bei Alter > 10 Jahre, bei Steroidresistenz, nephritischem Syndrom oder Verdacht auf eine Systemerkrankung.

Differentialdiagnose: Ausschluss anderer Erkrankungen, u.a. eines sekundären NS (z.B. Alport-Syndrom, Nail-Patella-Syndrom, partielle Lipodystrophie, Schönlein-Henoch-Nephritis, Lupus erythematodes, Wegener-Granulomatose, Amyloidose, Morbus Hodgkin, membranöse Glomerulonephritis (primär oder sekundär bei Hepatitis B oder C), Nierenvenenthrombose, kongestive Kardiomyopathie, Leberzirrhose, Proteinverlust-Enteropathie).

Entbehrliche Diagnostik: u.a. nuklearmedizinische Verfahren, Computertomographie, Kernspintomographie, i.v.-Urogramm.

3. Therapie der Erstmanifestation eines iNS

Wir empfehlen die Behandlung der Erstmanifestation eines iNS mit Prednison in der Dosierung von 60 mg/m²/d (in 3 Einzeldosen, maximal 80 mg/d) für 6 Wochen, gefolgt von der alternierenden Gabe von Prednison in der Dosierung von 40 mg/m²/48h (in einer Einzeldosis, maximal 60 mg/48h) für weitere 6 Wochen (Standardinitialtherapie nach den Empfehlungen der APN bzw. GPN). (Evidenzgrad 1 B für eine Therapiedauer von 12 Wochen)

Zur Behandlung der Erstmanifestation eines iNS im Kindesalter hat sich die Behandlung mit Glukokortikoiden (Steroiden, in der Regel Prednison) etabliert, die nach einem einheitlichen Schema durchgeführt werden sollte, um das iNS nach dem Ansprechen auf diese Therapie zu klassifizieren (s. Tabelle 1). Ein „Ausschleichen“ der Steroide am Ende der empfohlenen alternierenden Therapie ist nicht erforderlich. Die medikamentöse Behandlung des nephrotischen Syndroms ist zwingend erforderlich, da zunehmende Ödeme (z.B. Aszites, Pleuraergüsse, Lungenödem) ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können und insbesondere das Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie von bakteriellen Infektionen mit einer hohen Mortalität verbunden ist.

Die Standardtherapie mit Steroiden, auf empirischer Basis von der ISKDC in den 1970er Jahren entwickelt (Arneil, 1971) und später von der APN modifiziert (1979a), sah ursprünglich eine Behandlungsdauer von 8 Wochen vor. Randomisierte kontrollierte klinische Studien (randomized controlled trials, RCTs) an Kindern haben die Wirksamkeit dieser Therapie bestätigt und weitere Modifikationen überprüft. Alle publizierten RCTs werden seit 2000 von der Cochrane Group in einer Meta-Analyse systematisch ausgewertet; dieser Review ist auch eine wesentliche Grundlage der KDIGO – Empfehlungen (Group, 2012). Im letzten Update dieser Meta-Analysen (Hahn *et al.*, 2015) wurde die Evidenz dieser Studien folgendermaßen bewertet:

- Eine Behandlungsdauer von 12 Wochen im Vergleich zu 8 Wochen führt zu einer Reduktion des Rezidiv-Risikos (innerhalb von 12-24 Monaten) um 20%

(8 Studien an insgesamt 741 Kindern) und des Risikos für häufige Rezidive um 32% (5 Studien, 582 Kinder). Dies ist Grundlage der KDIGO-Empfehlung für eine 12-wöchige Therapie (Evidenzgrad 1B).

- Eine verlängerte Behandlungsdauer von 5-6 Monaten führt zu einer Verminderung des Rezidiv-Risikos um 38% (7 Studien, 763 Kinder), aber nicht zu einer Verminderung des Risikos für häufige Rezidive (5 Studien, 591 Kinder) innerhalb von 12-24 Monaten.

In der Diskussion der Ergebnisse weisen die Autoren des Cochrane-Reviews jedoch auf die Heterogenität der Studien hin, die darauf schließen lässt, dass eine verlängerte Behandlungsdauer (von mehr als 12 Wochen) eher nicht mit einem signifikant verminderten Rezidiv-Risiko einhergeht. Diese Studien erscheinen auch hinsichtlich der Erfassung von Nebenwirkungen einer verlängerten Therapiedauer nicht ausreichend groß konzipiert (Group, 2012).

Eine jüngst erschienene Studie der Japanese Society of Kidney Disease in Children (Yoshikawa *et al.*, 2015) fand darüber hinaus keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos für häufige Rezidive bei einer 2- oder 6-monatigen Therapiedauer (RCT, 255 Kinder). Eine weitere Studie in Indien (Sinha *et al.*, 2015) fand gleichfalls, dass eine Verlängerung der Standardtherapie von 12 Wochen um weitere 3 Monate keine verbesserten Ergebnisse brachte (RCT, 181 Patienten). Zusammengefasst spricht deshalb in der Behandlung der Erstmanifestation eines SSNS wenig für eine Therapiedauer mit Prednison von länger als 12 Wochen, die somit nach dem Grundsatz des „primum nil nocere“ unnötig erscheint.

Die KDIGO-Empfehlungen von 2010 differenzieren den Evidenzgrad noch weiter hinsichtlich der Therapie in der ersten und zweiten Hälfte der Behandlung:

- Da die Remissionsdauer bei Initialtherapie mit einer einzigen Tagesdosis Prednison (im Vergleich zu einer Aufteilung der täglichen Dosis in Einzelgaben) nicht signifikant verschieden war, empfehlen die KDIGO-Autoren die Gabe von Prednison als Einzeldosis für 6 Wochen (Evidenzgrad 1 B). Da die Gabe von 3 Einzeldosen vom Evidenzgrad nicht verschieden ist, kann die in Deutschland etablierte Aufteilung der Tagesdosis in 3 Einzelgaben als gleichwertig gelten.
- Die tägliche Prednisongabe wird für die Dauer von 4-6 Wochen empfohlen (Evidenzgrad 1C). Hier hat sich in Deutschland die Gabe über 6 Wochen etabliert.
- Als Dosierung wird empfohlen: Bei täglicher Gabe 60 mg/m²/d, bei alternierender Gabe 40 mg/m²/d (Evidenzgrad 1D). Die deutschen Empfehlungen sind identisch, wobei eine Begrenzung der Höchstdosis auf 60 mg (tägliche Gabe) bzw. 40 mg

(alternierende Gabe) von KDIGO empfohlen wird. Die in Deutschland etablierten Höchstdosen liegen höher (80 bzw. 60 mg), und es ist nicht bekannt, ob die damit verbundene höhere Kumulativ-Dosis einen signifikanten Effekt hat. Gegenwärtige Bestrebungen zielen auf eine weitere Reduktion der kumulativen Steroiddosis. Da der Evidenzgrad niedrig ist (D), sehen wir jedoch keinen Grund für eine Änderung der in Deutschland etablierten Tageshöchstdosen, die auch in gegenwärtigen RCTs weiter verwendet werden. Die Indikation für mögliche Änderungen sollten u.E. zunächst mit einem RCT geprüft werden.

Die gegenwärtig verfügbare Evidenz aus klinischen Studien spricht nicht für eine Änderung des empfohlenen Regimes in der Behandlung der Erstmanifestation des iNS. Die Therapie mit niedrigeren Prednison-Dosen (40 mg/m²/d für 6 Wochen, gefolgt von alternierenden Gaben für weitere 6 Wochen) (Hiraoka *et al.*, 2000) war in einer einzigen Studie mit einer erhöhten Rezidivrate bei Jungen verbunden; bei Mädchen (n=26) zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zur Therapie mit 60 mg/m²/d für 6 Wochen (Hiraoka *et al.*, 2000). Diese Daten aus einer kleinen Subpopulation einer einzigen Studie erscheinen jedoch nicht ausreichend, um eine niedrigere Steroid-Dosierung in der Initialtherapie zu rechtfertigen. Medikamentöse Intensivierungen der Initialtherapie, d.h. die Gabe von hochdosiertem oralen Methylprednisolon (Mocan *et al.*, 1999) oder die zusätzliche Gabe von Azithromycin (Antibiotikum mit immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekten) (Zhang *et al.*, 2014) oder die zusätzliche Gabe von Cyclosporin A (150 mg/m²/d für 8 Wochen) (Hoyer & Brodeh, 2006) konnten keinen Vorteil im Sinne einer klinisch relevanten verlängerten Remissionsdauer zeigen.

4. Therapie von Rezidiven

4.1 Seltene Rezidive (infrequent relapser)

Wir schlagen vor, dass Kinder und Jugendliche mit seltenen Rezidiven eines steroid-sensiblen NS (SSNS) mit Prednison in der Dosierung von 60 mg/m²/d (in 3 Einzeldosen, maximal 80 mg/d) behandelt werden, bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tage eiweißfrei ist (Evidenzgrad 2D). Anschließend wird die Prednisontherapie über 4 Wochen mit 40 mg/m²/48 h (max. 60 mg/48h) fortgeführt (Evidenzgrad 2C).

In einer Studie an Kindern mit SSNS konnte gezeigt werden, dass nach Eintritt einer Remission eine alternierende Therapie (Prednison-Gabe jeden 2. Tag) des Rezidivs über 4 Wochen genauso effektiv war (hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiven in den folgenden 9 Monaten) wie eine tägliche Prednison-Gabe über 8 Wochen (1979b). Aus dieser Studie

wurde die derzeit empfohlene Therapie von seltenen Rezidiven empirisch abgeleitet; andere RCTs fehlen (Lombel *et al.*, 2013). Trotz dieser relativ spärlich vorhandenen Evidenz (ISKDC 1979) darf die Empfehlung („Vorschlag“) als unproblematisch gelten, da die Behandlung kurzfristig ist und eine Steroid-Toxizität in der Regel unter dieser Dosierung nicht auftritt. Falls es zur Entwicklung von häufigeren Rezidiven (FRNS) oder von Steroidabhängigkeit kommt, sollte jedoch zu alternativen, steroidsparenden Therapiemaßnahmen übergegangen werden (s.u.). Wir schließen uns den KDIGO-Empfehlungen an, jedoch unter Modifikation der Prednisondosierung (höhere Tageshöchstdosis) aus denselben Gründen wie bei der Initialtherapie des iNS.

In 23% der Rezidive von Kindern mit häufig rezidivierendem iNS und in 10% derjenigen mit Steroidabhängigkeit beobachtet man spontane Remissionen der Proteinurie ohne Steroidtherapie. Man kann daher versuchen, bei einem Rezidiv (Albustix \geq ++)
zunächst für ca. 7 Tage auf Steroide zu verzichten. Bei starker Proteinurie (Albustix ++++ über wenige Tage) oder zunehmenden Ödemen und deutlichem Gewichtsanstieg (>1 kg oder $>5\%$ über dem Ausgangsgewicht) sollte spätestens die Behandlung mit Prednison begonnen werden.

4.2 Häufige Rezidive (frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS) und steroidabhängiges nephrotisches Syndrom (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)

4.2.1 Therapie mit Glukokortikoiden

Wir schlagen vor, dass Kinder und Jugendliche mit häufigen Rezidiven eines steroid-sensiblen NS (FRNS) oder mit Steroid-Abhängigkeit der Rezidive (SDNS) mit Prednison in der Dosierung von 60 mg/m²/d (in 3 Einzeldosen, maximal 80 mg/d) behandelt werden, bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eiweißfrei ist. Anschließend wird die Prednisontherapie über 4 Wochen mit 40 mg/m²/48 h (max. 60 mg/48h) fortgeführt (Evidenzgrad 2C).

Seitdem die APN 1981 zeigen konnte, dass die alternierende Therapie (1 Dosis Prednison jeden 2. Tag) gegenüber der intermittierenden Gabe (3 Dosen pro Woche, gefolgt von 4 Tagen Pause) signifikant wirksamer in der Remissionserhaltung des iNS ist, hat sich diese Therapie in den deutschsprachigen Ländern und vielfach auch international etabliert. In der praktischen Durchführung der Therapie besteht zunächst kein Unterschied zur Therapie der seltenen Rezidive (Evidenz s.o.); mit zunehmender Therapiedauer und bei Diagnosestellung eines FRNS oder SDNS sowie zunehmenden klinischen Zeichen der Steroid-Toxizität ergibt sich jedoch die Indikationsstellung für steroidsparende Therapieformen (s.u.) für diese Patienten.

Zusätzlich existieren in einigen Ländern Therapieempfehlungen zur Remissionserhaltung mit niedrig-dosierten Steroiden sowie mit einer kurzfristigen Erhöhung der Steroiddosis bei Auftreten von Infektionen.

Die in vielen Ländern verbreitete Therapie mit Prednison in der „niedrigsten erforderlichen Dosis“ zur Erhaltung einer Remission wurde in Beobachtungsstudien an relativ kleinen Patientenzahlen untersucht; RCTs liegen nicht vor. In der Dosierung von 0.48 mg/kg an alternierenden Tagen oder 0.25 mg/kg täglich konnte das Auftreten von Rezidiven im Vergleich zu historischen Kontrollen signifikant gesenkt werden (Elzouki & Jaiswal, 1988; Srivastava *et al.*, 1992). Die British Association of Paediatric Nephrology und die Indian Pediatric Nephrology Group empfehlen eine längerfristige niedrig-dosierte Gabe von Prednison bei FRNS, und auch die KDIGO-Leitlinien schlagen vor (Evidenzgrad 2D), eine möglichst niedrige Steroiddosis zur Remissionserhaltung einzusetzen und bei Misserfolg einer alternierenden Gabe auf die tägliche Gabe dieser Dosis umzustellen (Group, 2012). Wir können uns diesen Empfehlungen nicht anschließen, da die Evidenz nur als schwach bezeichnet werden kann (keine RCTs) und die empirisch basierten Empfehlungen ungenau (Dosierung) und in der Praxis kaum zu konkretisieren sind.

Da die klinische Beobachtung zeigt, dass interkurrente Infektionen, insbesondere Atemwegsinfekte, häufig Rezidive des iNS triggern können, praktizieren viele Nephrologen eine kurzfristige Erhöhung der Steroiddosis während derartiger Infektionen. Insgesamt 3 RCTs haben einen signifikanten Nutzen dieser Maßnahme belegt, allerdings nur für Patienten, die beim Auftreten der Infektion bereits eine alternierende Standard-Rezidivtherapie oder eine niedrig-dosierte Langzeittherapie mit Prednison, teilweise auch mit Levamisol, erhielten (Mattoo & Mahmoud, 2000; Abeyagunawardena & Trompeter, 2008; Gulati *et al.*, 2011). Die KDIGO-Leitlinien schlagen vor (Evidenzgrad 2C), bei Patienten mit alternierender Steroidtherapie für die Dauer einer interkurrenten Atemwegsinfektion auf eine tägliche Gabe umzustellen. Kritisch betrachtet muss die Evidenzlage jedoch als lückenhaft bezeichnet werden. Da eine Langzeit-Niedrigdosis-Therapie mit Steroiden in Deutschland kaum praktiziert und von uns auch nicht empfohlen wird, ergibt sich eine entsprechende Indikation nur in Einzelfällen. Wir möchten deshalb keine generelle Empfehlung für eine Erhöhung der Steroiddosis bei Atemwegsinfektionen aussprechen.

4.2.2 Remissionserhaltende Therapie bei häufigen Rezidiven und/oder Steroidabhängigkeit (Tab. 2)

Für alle steroidsparenden Medikamente gilt das Prinzip des *nihil nocere*; sie sollten den Patienten vorbehalten werden, die Steroid-assoziierte Nebenwirkungen entwickelt haben (Lombel *et al.*, 2013).

Für eine steroidfreie Immunsuppression stehen mehrere Substanzen zur Verfügung (Tab. 2). Das früher in vielen Zentren übliche „Standard“-Schema mit Cyclophosphamid, gefolgt von Cyclosporin bei erneuten Rezidiven, sollte zugunsten einer individualisierten Therapie verlassen werden.

4.2.3 Calcineurin-Inhibitoren

4.2.3.1 Cyclosporin A

Wir empfehlen die Gabe von Cyclosporin A in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS und des steroidabhängigen NS (Evidenzgrad 1B).

Bei häufig rezidivierendem oder v. a. bei steroidabhängigem nephrotischem Syndrom (NS) wird nach Remissionsinduktion mit Prednison die Behandlung mit Cyclosporin A in einer Dosis von 150 mg/m²/Tag in 2 Einzeldosen begonnen. In der Dauertherapie sollte die Dosis langsam auf die niedrigste wirksame Dosis unter Kontrolle der Bluttalspiegel reduziert werden.

Der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A (CsA) blockiert die T-Zell-Aktivierung und ist zur Behandlung (Aufrechterhaltung der Remission) von Kindern und Jugendlichen mit häufig rezidivierendem oder steroidabhängigem nephrotischem Syndrom (FRNS bzw. SDNS) zugelassen. Die initiale Dosis von 150 mg/m²/Tag in 2 Einzeldosen (Ziel-Talspiegel 80-120 ng/mL) sollte in der Dauertherapie langsam auf die niedrigste wirksame Dosis unter Kontrolle der Bluttalspiegel reduziert werden (Ziel-Talspiegel 50-80 ng/mL).

CsA ist hochwirksam in der Erhaltung einer Remission auch nach komplettem Absetzen von Prednison. Jedoch tritt nicht selten nach Absetzen von CsA ein erneutes Rezidiv auf, sodass eine Langzeittherapie über mehrere Jahre (in der Regel 2-4 Jahre) notwendig wird. Um das Risiko der Toxizität von CsA (vor allem vermehrte Körperbehaarung (Hypertrichose), Zahnfleischhypertrophie, Nierenfunktionseinschränkung) gering zu halten, sollte eine möglichst niedrige, aber noch wirksame Dosis ermittelt werden (Ishikura *et al.*, 2008). Oft sind Bluttalspiegel um 50 ng/mL für die Wirksamkeit ausreichend.

In einer Studie, die das Rezidivrisiko einer Therapie mit CsA über 12 Monate verglichen mit Cyclophosphamid für 8 Wochen randomisiert untersuchte, gab es keinen Unterschied (Ponticelli *et al.*, 1993). Allerdings war CsA weniger wirksam als Cyclophosphamid in der Erhaltung der Remission nach 24 Monaten (Ponticelli *et al.*, 1993). Bei Behandlung mit CsA entwickelten einige Patienten eine Hypertrichose und eine Zahnfleischhypertrophie, und die Serumkreatinin-Konzentration war etwas höher als unter Cyclophosphamidbehandlung. Cyclophosphamid war häufiger mit Leukopenie assoziiert. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Entwicklung eines Bluthochdrucks.

Eine Vergleichsstudie von CsA mit MMF zeigte in einer kleinen Patientenkohorte bei häufig rezidivierendem NS keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Rezidive nach 12 Monaten, obgleich CsA eine eindeutige Tendenz hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit hatte (Dorresteijn *et al.*, 2008). Allerdings war in der gleichen Studie die glomeruläre Filtrationsrate bei MMF-behandelten Patienten signifikant besser als bei CsA-behandelten Patienten (Dorresteijn *et al.*, 2008). Die 2013 publizierte prospektive, randomisierte Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) bestätigte den günstigen Effekt von CsA sowohl auf die Anzahl der Rezidive als auch auf die Dauer der Remission bei 60 Patienten mit häufig rezidivierendem NS im ersten Beobachtungsjahr, jedoch nicht mehr im zweiten (Gellermann *et al.*, 2013). Hierbei handelte es sich um eine Crossover-Studie, d.h. alle Patienten erhielten sowohl CsA als auch MMF für jeweils 1 Jahr. Die Nierenfunktion war bei Therapie mit MMF besser im Vergleich zu CsA.

Die gute Wirksamkeit von CsA wird mit einer langwierigen Therapie über mehrere Jahre erkaufte.

4.2.3.2 Tacrolimus

Wir schlagen die Gabe von Tacrolimus in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS oder des steroidabhängigen NS vor, wenn eine Behandlung mit einem Calcineurininhibitor indiziert ist und eine Behandlung mit CsA insbesondere wegen CsA-assoziierten Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Evidenzgrad 2D).

Tacrolimus ist bisher nicht in randomisierten prospektiven Studien beim steroidsensiblen iNS untersucht worden, sondern nur in nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien (Sinha *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2012). Die beim steroidsensiblen iNS empfohlene Tacrolimus-Dosis beträgt 0,1 – 0,15 mg/kg KG pro Tag in 2 Einzeldosen ; dabei wird in der Dauertherapie ein Talspiegel von 3-8 ng/mL angestrebt. Tacrolimus wird in der pädiatrischen Transplantationsmedizin insbesondere wegen seiner fehlenden kosmetischen Nebenwirkungen (Hypertrichose, Gingivahyperplasie) dem CsA in den meisten Zentren vorgezogen. Ein weiterer Vorteil von Tacrolimus im Vergleich zu CsA ist eine weniger ausgeprägte Hyperlipidämie. Beide Calcineurininhibitoren können eine arterielle Hypertonie, eine akute und/oder chronische Nierenfunktionsstörung, eine renale interstitielle Fibrose und insbesondere bei transplantierten Patienten einen Diabetes mellitus (Tacrolimus häufiger als CsA) induzieren. Da jedoch bisher keine RCTs im Vergleich zu CsA vorliegen, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit dieser beiden Calcineurininhibitoren beim steroidsensiblen iNS vergleichen, kann eine generelle Empfehlung bzgl. Tacrolimus derzeit nicht ausgesprochen werden.

4.2.4 Mycophenolatmofetil (MMF)/ Mycophenolsäure (MPA)

Wir empfehlen die Gabe von MMF in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS und des steroidabhängigen NS (Evidenzgrad 1B).

Wir schlagen folgende MMF-Dosierung zur steroidsparenden Monotherapie vor sowie ein begleitendes therapeutisches Drug-Monitoring (Evidenzgrad 2C)

- **1200 mg/m² KO pro Tag aufgeteilt auf zwei Einzeldosen**
- **Beginn der Therapie z.B. bereits unter alternierender Steroidtherapie**

Mycophenolatmofetil (MMF), ein Prodrug der pharmakologisch aktiven Komponente Mycophenolsäure (MPA), ist ein nicht-nephrotoxisches Immunsuppressivum mit inhibitorischen Effekten auf T- und B-Lymphozyten, das heute weltweit als first-line Medikament zur immunsuppressiven Therapie nach Transplantation solider Organe angewandt wird. Erste Beobachtungsstudien mit limitierter statistischer Aussagekraft konnten einen positiven Effekt von MMF hinsichtlich der Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit häufigen Rezidiven des iNS und/oder Steroidabhängigkeit zeigen (Bagga *et al.*, 2003; Barletta *et al.*, 2003; Mendizabal *et al.*, 2005; Novak *et al.*, 2005; Ulinski *et al.*, 2005; Hogg *et al.*, 2006; Afzal *et al.*, 2007; Fujinaga *et al.*, 2007; Banerjee *et al.*, 2013). Da randomisierte, kontrollierte Studien fehlten, wurde MMF von KDIGO als Alternativmedikation bei häufigen Rezidiven (FRNS) lediglich mit niedriger Evidenzqualität (2C) empfohlen (Lombel *et al.*, 2013)

Eine Vergleichsstudie von Dorresteijn *et al.* zeigte in einer kleinen Patientenkohorte bei FRNS keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Rezidive nach 12 Monaten (Dorresteijn *et al.*, 2008). Allerdings war in der gleichen Studie die glomeruläre Filtrationsrate bei MMF-behandelten Patienten signifikant besser als bei CsA-behandelten Patienten (Dorresteijn *et al.*, 2008). Die 2013 publizierte prospektive, randomisierte Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) bestätigte den günstigen Effekt von CsA sowohl auf die Anzahl der Rezidive als auch auf die Dauer der Remission bei 60 Patienten mit FRNS im ersten, jedoch nicht mehr im zweiten Beobachtungsjahr (Gellermann *et al.*, 2013). Die Nierenfunktion war wiederum besser bei Therapie mit MMF im Vergleich zu CsA. Eine post-hoc Analyse zeigte, dass in dieser Studie die Wirksamkeit von MMF abhängig von der Exposition mit MPA war: Bei Kindern mit einer auf der Basis von drei MPA-Plasmakonzentrationen geschätzten MPA-AUC₀₋₁₂ > 50 mg x h/L (als Maß für die Gesamtexposition) war die Wirksamkeit von MMF der von CsA vergleichbar. Die Bedeutung eines therapeutischen Drug-Monitorings von MPA bei FRNS war schon vorher in zwei kleineren Studien bzgl. eines Talspiegelmonitoring gezeigt worden (Fujinaga *et al.*, 2007; Fujinaga *et al.*, 2009).

Auch bei Patienten mit einem steroidabhängigen nephrotischen Syndrom hat MMF das Potential, die Prednison-Erhaltungsdosis zu reduzieren (Ulinski *et al.*, 2005; Banerjee *et al.*, 2013) und die Remission auch ohne chronische Steroidmedikation zu erhalten, wie in einer bayesianischen Phase II-Studie gezeigt wurde (Baudouin *et al.*, 2012). Es ist nicht auszuschließen, dass die Wirksamkeit von MMF von der Erkrankungsschwere abhängt, wie es in einer japanischen Studie diskutiert wird, die eine dem MMF überlegene Wirksamkeit von CsA auf den Remissionserhalt bei Patienten mit schwerem steroidabhängigem nephrotischen Syndrom nach einer Einzeldosis Rituximab zeigte (Fujinaga *et al.*, 2013).

Demnach ist MMF zwar in seiner Wirksamkeit dem CsA unterlegen, aber eine wertvolle therapeutische Alternative bei FRNS ohne das Risiko der Nephrotoxizität. Es muss jedoch wegen der variablen interindividuellen Pharmakokinetik auf eine ausreichend hohe MPA-Exposition geachtet werden. Dabei liegen die Zielspiegel für die MPA-Exposition unter Monotherapie mit MMF höher als für nierentransplantierte Patienten, die eine kombinierte immunsuppressive Therapie erhalten (Hackl *et al.*, 2015). Wenn unter MMF-Therapie Rezidive auftreten, sollte eine Dosisanpassung nach Durchführung eines therapeutischen Drug-Monitorings erfolgen.

Sicherheitsaspekte der MMF-Therapie:

Therapiebegleitend muss das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Eine Reduktion der MMF-Dosis um 50% wird bei Leukozytenzahlen < 4000/µl bzw. Neutropenie < 1600/µl empfohlen. Bei einer Leukozytopenie < 2000/µl bzw. einer Neutropenie < 800/µl sollte eine Therapiepause erwogen werden. Bei ausgeprägter Diarrhoe über mehr als 3 Tage, die keiner anderen Ursache (z.B. Infektion) zugeordnet werden kann, kann eine Aufteilung der MMF-Tagesdosis auf 3 – 4 Einzeldosen bzw. eine Reduktion der Tagesdosis um 50% erwogen werden. MMF ist teratogen; für Frauen wird vom Hersteller eine wirksame Kontrazeption bereits vor Beginn der Behandlung bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung empfohlen.

4.2.5 Zytostatika (Cyclophosphamid, Chlorambucil)

Wir schlagen vor, den Einsatz von Cyclophosphamid bei Auftreten von häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit zu erwägen. Cyclophosphamid sollte in der Dosis von 2-3 mg/kg/Tag über 8-12 Wochen gegeben werden, und die maximale kumulative Dosis 168 mg/kg sollte nicht überschritten werden (Evidenzgrad 2C). Der Vorteil einer möglichen Dauerremission nach Gabe von Cyclophosphamid wird mit einem höheren Risiko von teilweise erheblichen Nebenwirkungen erkauft.

Bei schweren Verläufen des SSNS mit häufigen Rezidiven (FRNS) oder Steroidabhängigkeit (SDNS) werden seit mehr als 50 Jahren alkylierende Substanzen, d.h. Cyclophosphamid oder Chlorambucil, therapeutisch eingesetzt, um eine Dauerremission zu erzielen. Die Therapie mit Cyclophosphamid bedarf der begleitenden alternierenden Prednisongabe. In Studien wurde meist nach einer anfänglichen Dosis von 60 mg/m²/48 h für 4 Wochen eine wöchentliche Reduktion auf 40/30/20 mg durchgeführt und bis zum Ende der Behandlung 10 mg/m²/48 h gegeben. Cyclophosphamid sollte morgens mit einer Trinkmenge von 500 ml eingenommen werden, um eine Blasentoxizität zu vermeiden.

Effektivität

Die orale Gabe von Cyclophosphamid (2-3 mg/kg/d) oder Chlorambucil (0.2 mg/kg/d) führte in randomisierten kontrollierten Studien zu einer relativen Risikoreduktion des Auftretens weiterer Rezidive auf 0,43 (0,31-0,60) im Vergleich zu Prednison nach 6-12 Monaten (6 Studien, 189 Kinder) (Pravitsitthikul *et al.*, 2013). Ein eindeutiger Unterschied in der Wirksamkeit von Cyclophosphamid und Chlorambucil fand sich nicht. In einem systematischen Review aller bis dahin (2001) durchgeführten Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit FRNS besser auf Zytostatika ansprechen als Patienten mit SDNS (Risikoreduktion um 72% nach 24 Monaten vs. 40%) (Latta *et al.*, 2001). Viele Patienten hatten jedoch auch nach einer zytostatischen Therapie Rückfälle; so waren 5 Jahre später nur 40% ohne erneute Rezidive geblieben. In einer retrospektiven Auswertung (Einzelzentrum, 106 Patienten) waren nach 10-jähriger Beobachtungszeit nur 24% rezidivfrei; dabei war die Remissionsrate bei Kindern älter als 5,5 Jahre 34%, bei den Kindern jünger als 5,5 Jahre nur 9% (Vester *et al.*, 2003). Im Vergleich einer Therapie mit Cyclophosphamid oder Chlorambucil (6-8 Wochen) zu Cyclosporin A (12 bzw. 24 Monate) fand sich eine vergleichbare Zahl von Rezidiven während der Therapiephase, aber eine bessere remissionserhaltende Wirksamkeit der alkylierenden Substanzen (Pravitsitthikul *et al.*, 2013). Die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid hatte in randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der oralen Verabreichung keine signifikanten Vorteile (Pravitsitthikul *et al.*, 2013). In Deutschland hat sich die Gabe von oralem Cyclophosphamid (2 mg/kg/d) über 12 Wochen durchgesetzt, entsprechend einer kumulativen Gesamtdosis von 168 mg/kg (1987). Höhere Dosierungen scheinen nicht mit einer höheren Effektivität verbunden zu sein (Vester *et al.*, 2003).

Komplikationen / Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen alkylierender Substanzen in der Therapie des SSNS sind Knochenmarkssuppression (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, ggf. Infektionen),

Haarausfall, hämorrhagische Cystitis und Gonadentoxizität, aber auch Malignome und Todesfälle wurden vereinzelt beschrieben.

Circa 1% der Patienten entwickelt unter der Behandlung eine schwere bakterielle Infektion. Leukozytopenien sind häufig (ca. 30%). Wahrscheinlich korreliert aber auch der Haupteffekt mit dem Auftreten einer passageren Leukozytopenie (Vester *et al.*, 2003). Deswegen wird empfohlen, die Dosis bei einer Leukozytopenie $<3000/\text{mm}^3$ auf die Hälfte zu reduzieren und bei einer Leukozytopenie $<1500/\text{mm}^3$ bis zum Wiederanstieg zu pausieren.

Die am meisten gefürchtete langfristige Nebenwirkung ist die Gonadentoxizität. Während die Toxizität auf die weiblichen Gonaden nur während der Therapie nachweisbar ist und langfristig ein nur geringes Infertilitätsrisiko zu bestehen scheint (Watson *et al.*, 1986), ist bei männlichen Patienten eine dosisabhängige Schädigung der Spermiogenese bis zur Azoospermie nachzuweisen (Latta *et al.*, 2001). Die hormonellen Funktionen sind in aller Regel nicht beeinträchtigt. Eine kumulative Dosis von Cyclophosphamid von 200 mg/kg wird zwar allgemein als Schwellenwert für ein mit Sicherheit hohes Risiko einer Gonadentoxizität angenommen, jedoch erscheint eine präzise Abschätzung des Langzeitrisikos nicht möglich, da auch unterhalb dieses Schwellenwertes ein geringes individuelles Risiko anzunehmen ist und es auch dokumentierte Fälle von Azoospermie bei niedrigeren Dosen gibt (Latta *et al.*, 2001). Das Auftreten von Malignomen nach zytotoxischer Therapie wurde in 14 Fällen beobachtet, zumeist unter heute unüblichen hohen Dosen (Latta *et al.*, 2001).

Überwachung während der Therapie

Während der Therapie sollten wöchentlich Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte durchgeführt werden. Die Leukozytopenie ist die häufigste Nebenwirkung der Behandlung, Thrombozytopenien sind seltener.

4.2.6 Levamisol

Levamisol ist gegenwärtig in Deutschland in Apotheken nur über Auslandsbezug erhältlich. Bisher publizierte Studien und Fallserien zeigen, dass Levamisol eine steroidsparende Therapie bei Patienten mit FRNS (in geringerem Maße auch mit SDNS) sein kann ohne das Risiko einer Nephrotoxizität (Evidenzgrad 1B). In Deutschland existieren vergleichsweise geringe Erfahrungen mit dem Einsatz von Levamisol, so dass derzeit kein Konsensus für eine generelle Empfehlung besteht. Die Publikation von Resultaten einer multizentrischen prospektiven Doppelblind-Studie (EudraCT Nr. 2005-005745-18) bleibt abzuwarten.

Levamisol, ein ursprünglich als Antihelmetikum eingesetztes Imidazothiazol-Derivat, scheint immunmodulierend zu wirken, wobei die genauen Mechanismen unklar sind. Erste Beobachtungsstudien, die den Effekt von Levamisol hinsichtlich der Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit häufigen Rezidiven des iNS und/oder Steroidabhängigkeit zeigen, belegen einerseits das günstige Nebenwirkungsprofil von Levamisol, andererseits auch die Tatsache, dass dieses Medikament im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva weniger wirksam zu sein scheint.

Als Nebenwirkungen sind insbesondere eine Leukozytopenie dokumentiert, aber auch dermatologische und gastrointestinale Symptome; diese Nebenwirkungen sind reversibel. KDIGO und COCHRANE empfehlen Levamisol mit Evidenzgrad 1b als Alternativmedikation zur Steroideinsparung bei häufig rezidivierendem steroidsensiblen nephrotischen Syndrom (Hodson *et al.*, 2008; Lombel *et al.*, 2013)

Neben unkontrollierten Studien zu Levamisol (Neuhaus *et al.*, 1994; Bagga *et al.*, 1997) wurde 1991 eine kontrollierte randomisierte Studie der *British Association of Paediatric Nephrology* veröffentlicht (1991), die eine signifikante Reduktion der Rezidivfrequenz belegte (1991). Allerdings erhielt die Behandlungsgruppe weiterhin niedrigdosiert Steroide, und nach Beendigung der 6-monatigen Behandlungsphase kam es wieder zu Rezidiven. Eigene Daten legen nahe, dass insbesondere Kinder, die noch nicht steroidabhängig sind, von der Levamisoltherapie profitieren (Kemper *et al.*, 1998). Neue Studien belegen auch die Wirksamkeit von Levamisol bei erwachsenen Patienten mit häufig rezidivierendem nephrotischen Syndrom (Jiang *et al.*, 2015)

In bisherigen Studien wurde eine Dosis von 2 - 2,5 mg/kg Körpergewicht als orale Einzeldosis jeden zweiten Tag (alternierend) gegeben. Nach Erreichen einer Remission eines FRNS oder SDNS durch Standardrezidivtherapie mit Prednison wurde die Therapie mit Levamisol unter Weiterführung der alternierenden Steroidtherapie (40 mg/m² jeden 2. Tag) begonnen und über mindestens 12 Monate weitergeführt. Treten unter Levamisol Rezidive auf, so werden diese gemäss Rezidivschema mit Steroiden behandelt; bei wiederholten Rezidiven unter adäquater Dosis sollte die Behandlung mit Levamisol beendet werden.

Verfügbarkeit: Levamisol muss über eine Auslandsapotheker bezogen werden. Das derzeit erhältliche Präparat wird aus den Niederlanden bezogen (Handelsname Elmisol®, verfügbar als 25 mg und 50 mg Tabletten).

Sicherheitsaspekte der Levamisol-Therapie: Blutbildkontrollen, zunächst 2 - 4-wöchentlich, bei Leukozytenzahlen < 4000/µl bzw. Neutropenie < 1600/µl passageres Aussetzen der Therapie. Im späteren Verlauf können Blutbildkontrollen in größeren Abständen erfolgen

(z.B. alle 4-12 Wochen). Andere seltene Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sowie eine kutane Vaskulitis. Bei Auftreten dieser Symptome sollte Levamisol pausiert bzw. beendet werden.

4.2.7 Rituximab

Wir empfehlen die Gabe von Rituximab nur bei Patienten mit kompliziertem Verlauf des steroidsensiblen iNS (speziell Rezidive unter Dauerimmunsuppression mit Calcineurininhibitoren und/oder MMF/MPA) oder schweren Nebenwirkungen unter diesen Medikamenten (Evidenzgrad 1 B). Die Anwendung, Überwachung und Nachbeobachtung einer Therapie mit Rituximab sollte pädiatrisch-nephrologischen Zentren vorbehalten werden.

Rituximab ist ein Anti-CD20-Antikörper, der für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen entwickelt wurde und zur B-Zell-depletierenden Therapie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. Aufgrund der seltenen, aber teilweise schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (akutes Lungenversagen, schwere Infektionen, late-onset Granulozytopenie und bei Lupus auch eine progrediente multifokale Leukenzephalopathie) und noch unklaren Langzeitnebenwirkungen wird die Gabe von Rituximab derzeit nur als Reservemedikation empfohlen (Hodson & Craig, 2014; Larkins *et al.*, 2015).

Die Wirksamkeit von Rituximab bei steroidsensiblen iNS (im Gegensatz zum steroidresistenten iNS) ist durch verschiedene Registerdaten und prospektive Studien belegt (Kemper *et al.*, 2014). Die gute Wirksamkeit konnte auch kürzlich in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (Evidenzlevel 1B) aus Japan dokumentiert werden (Iijima *et al.*, 2014).

Viele Fragen zur Behandlung mit Rituximab bleiben jedoch offen. Bezüglich der Initialdosis und Wiederholung von Behandlungszyklen empfehlen französische Publikationen ein Monitoring der B-Zellen und (z.T. mehrfache) Wiederholung von Rituximabgaben zum Erhalt einer B-Zell-Depletion (Sellier-Leclerc *et al.*, 2010). Im Register der GPN konnte allerdings gezeigt werden, dass eine initiale 2-malige Infusion im Vergleich zur 3-4-maligen Gabe keinen Nachteil hinsichtlich des Erreichens einer Langzeitremission darstellte (Kemper *et al.*, 2012). Auch andere Studien untermauern, dass eine einmalige Infusion zu Beginn die

Remission erhalten kann, vergleichende Studien zu unterschiedlichen Dosierungsintervallen liegen bislang nicht vor (Ravani *et al.*, 2015).

Rituximab wird intravenös verabreicht; die Anwendung sollte nur unter stationärer Überwachung in pädiatrisch-nephrologischen Zentren erfolgen. Die Dosis beträgt 375 mg/m² KOF nach Erreichen einer steroidinduzierten Remission. Die erste Gabe sollte unter stationärer Beobachtung erfolgen wegen möglicher allergischer Reaktionen (Zytokin-Freisetzungssyndrom). Vor Rituximabinfusion wird deswegen zumeist H1- und H2-Antihistaminika (z.B. Tavegil® und Ranitic®) und Paracetamol verabreicht. Während einer akuten Infektion sollte Rituximab nicht gegeben werden. Eine floride Hepatitis B-Infektion ist eine absolute Kontraindikation und muss vor Rituximab-Therapie ausgeschlossen werden.

Derzeit ist unklar, ob eine wiederholte Gabe von Rituximab (in der Literatur 1-4 Gaben) den Langzeitverlauf verbessert. Primäres Ziel sollte die Beendigung der Steroidtherapie und der Begleitmedikation sein, in einigen Studien wurde aber die Dauerimmunsuppression z.B. mit MMF/MPA fortgesetzt. Bei erneuten Rezidiven und insbesondere bei Wiederauftreten einer Steroidabhängigkeit kann eine Wiederholung von Rituximabinfusionen im späteren Verlauf indiziert sein. Auch hier empfiehlt sich eine stationäre Gabe mit Monitorisierung der Vitalparameter. Da Rituximab infundiert wird und die B-Zell-Depletion über Monate anhält, ergibt sich insbesondere für Patienten mit Unverträglichkeit der anderen Therapieoptionen oder Non-Compliance eine therapeutische Alternative bei kompliziertem Verlauf des iNS (s.o.).

Sicherheitsaspekte der Rituximab-Therapie:

Die Gabe einer Chemoprophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* mit Cotrimoxazol wird empfohlen, solange die Anzahl der CD20+ Lymphozyten <100/µl beträgt.

Es sollte versucht werden, die Anzahl der Rituximabgaben zu minimieren. Eine automatische Wiederholung der Gaben zum Erhalt einer persistierenden B-Zell-Depletion erscheint derzeit nicht gerechtfertigt (ein Anstieg der CD20+ Lymphozyten erfolgt in der Regel nach 6-9 Monaten, führt jedoch nicht automatisch zu Rezidiven).

Ein immunologisches Monitoring ist anzuraten (Differentialblutbild, Anzahl der CD20-positiven B-Lymphozyten, Immunglobulin G- und M-Konzentration im Plasma). Bei Hypogammglobulinämie (oft bei iNS auch ohne Rituximabtherapie nachweisbar) und rezidivierenden Infektionen ist ggfs. eine IgG-Substitution nötig.

5. Supportive Therapie und Komplikationen

Beim ödematösen Patienten bestehen eine Natrium- und Wasserüberladung, so dass vor allem bei ausgeprägten Ödemen eine Kochsalz- und Flüssigkeitsreduktion Grundbestandteile der Therapie sind, um eine weitere Ödembildung zu vermeiden. Dies erfordert eine exakte Flüssigkeitsbilanzierung. Da das zentrale Blutvolumen reduziert sein kann, muss die Therapie mit Diuretika vorsichtig in zunächst niedriger Dosis und nur bei stärkeren Ödemen erfolgen, um eine weitere intravasale Volumendepletion zu vermeiden. Furosemid (1 – 2 - 5 mg/kg/d) wird oral oder i.v. verabreicht, in schwereren Fällen (therapieresistenten Ödemen, ggf. ausgeprägtem Aszites, Anasarka) zusammen mit Albumininfusionen. Albumin sollte nur in seltenen Ausnahmefällen (und dann in einer Dosierung von 0,5-1g/kg als Albumin 20% über 1-2 Stunden) gegeben werden; anschließend wird Furosemid intravenös verabreicht. Bei Unwirksamkeit einer alleinigen Gabe von Furosemid ist eine Kombination mit einem Thiazid (z. B. Hydrochlorothiazid 1-2 mg/kg/d) zu erwägen, während die Gabe von Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) bei gleichzeitiger Gabe von Angiotensin-converting enzyme (ACE)-Hemmern problematisch ist (Gefahr der Hyperkaliämie). Eine engmaschige Überwachung ist angezeigt. Immobilisierung sollte unbedingt vermieden werden; falls Bettruhe notwendig ist und/oder weitere thrombophile Faktoren (s.u.) vorliegen, ist eine Thromboseprophylaxe indiziert. Zentrale Venenkatheter sollten wegen des Thromboserisikos möglichst vermieden werden.

Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist die Gabe eines ACE-Inhibitors oder eines AT-II Rezeptorblockers indiziert.

5.1 Komplikationen

Ein iNS kann mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen, insbesondere bei steroidresistenten Formen mit prolongierter Hypalbuminämie. Man unterscheidet akute Komplikationen in der Phase der nephrotischen Proteinurie (Thromboembolien, Infektionen, prärenales akutes Nierenversagen, Lungenödem) und Komplikationen, die durch den langfristigen Verlauf oder dessen Therapie bedingt sind (Osteoporose, Kleinwuchs und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko) (Benz, 2012).

5.1.1 Thromboembolien

Das Risiko für Thromboembolien ist bei Kindern mit NS deutlich erhöht. Die Inzidenz wird mit ca. 2–5% angegeben (Citak *et al.*, 2000), bei kompliziertem iNS auch höher (Hoyer *et al.*, 1986). Die Kombination zahlreicher Faktoren wird hierfür verantwortlich gemacht. So geht

eine große Proteinurie mit dem Verlust antithrombotischer Faktoren (z.B. Antithrombin III) über den Urin einher, und das hämostaseologische Gleichgewicht im Plasma ist zugunsten koagulatorischer Faktoren verändert (z.B. erhöhtes Fibrinogen). Weitere begünstigende Faktoren sind Hypovolämie, erhöhte Viskosität sowie Immobilisierung. Eine Thrombozytose und erhöhte Plättchenaggregabilität werden beim NS häufig beobachtet. Eine intravasale Hypovolämie kann durch eine diuretische Therapie potentiell aggraviert werden. Eine zugrunde liegende angeborene Thrombophilie erhöht das Risiko deutlich, weswegen ein gezieltes Thrombophiliescreening bereits bei persistierender Hypalbuminämie (Indikationsstellung zur Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit der Konstellation) erfolgen sollte, spätestens aber nach Auftreten von thromboembolischen Komplikationen (Limperger *et al.*, 2014). Typische Lokalisationen der Thrombosen sind der Sinus venosus, Lungenvenen und rechter Vorhof, tiefe Beinvenen und die Nierenvenen. Aber auch arterielle Thrombosen können auftreten (Suri *et al.*, 2014). Da keine Studien oder klare Kriterien zur prophylaktischen Applikation von Antikoagulanzen existieren, ist neben der frühen Mobilisierung des Patienten eine Prophylaxe mit Heparin individuell zu diskutieren. Diese wird bei einem Abfall des AT-III Spiegels im Plasma <50% oder positivem Thrombophilie-Screening empfohlen.

5.1.2 Infektionen

Infektionen – bedingt durch den sekundären Antikörpermangel, eine verminderte zelluläre und humorale Immunität und ggf. die immunsuppressive Therapie– sind selten, aber oft sehr schwerwiegend. Vor Einführung der Steroidtherapie waren Infektionen, vor allem durch *S. pneumoniae*, die Haupttodesursache bei Kindern mit iNS.

Begünstigt durch Ansammlung seröser Flüssigkeit (Aszites, Pleuraergüsse) besteht ein erhöhtes Risiko für Phlegmone, Empyeme und Peritonitis, ausgelöst vor allem durch *Staphylococcus* und *S. pneumoniae* (McIntyre & Craig, 1998). Auch Sepsis, Meningitis oder Pneumonie treten häufiger auf, so dass im Verdachtsfall eine frühzeitige antibakterielle Therapie indiziert ist. Evidenz für eine generelle antibakterielle Prophylaxe besteht nicht. Kinder mit iNS sollten mit 23-valentem Pneumokokkenimpfstoff und jährlich gegen Influenza geimpft werden (Gipson *et al.*, 2009). Auch virale Infektionen, insbesondere Varicella-Infektionen, können lebensbedrohlich sein.

Reduzierte renale Perfusion aufgrund des reduzierten Intravasalvolumens oder thromboembolische Ereignisse der renalen Gefäße können selten zum akuten Nierenversagen („nephrotische Krise“) führen.

5.1.3 Lungenödem

Therapieresistente, schwere Ödeme sind bisweilen mit einem Lungenödem assoziiert, insbesondere bei Patienten mit akutem Nierenversagen bzw. Oligurie. Hier muss vor der Anwendung von Albumininfusionen gewarnt werden, die bei unzureichender Urinausscheidung zur Umverteilung von Ödemflüssigkeit in die Lungenstrombahn führen können.

5.1.4 Spätkomplikationen

Die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden beeinflusst Körpergewicht und -wachstum sowie die Knochenmineralisation negativ (Wetzsteon *et al.*, 2009). Ziel ist daher der frühzeitige Einsatz glukokortikoidsparender Therapien.

5.1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit häufigen Rezidiven oder Steroidresistenz haben bedingt durch lange Krankheitsdauer und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Langzeittherapie mit Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren und die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei steroidresistenten Formen des iNS sind assoziierte Risikofaktoren.

5.1.6 Weitere Komplikationen

Weitere Komplikationen des iNS sind: Anämie, Hypothyreose (bedingt durch renalen Verlust von thyroxinbindendem Globulin), Vitamin D-Mangel (bedingt durch renalen Verlust von Vitamin D-bindendem Globulin), hypovolämischer Schock und Invagination.

Patienten mit einem FRNS oder SDNS sowie steroidresistenten NS sollten wegen der Indikationsstellung für steroidsparende bzw. remissionserhaltende Therapien und zu deren Überwachung von spezialisierten kindernephrologischen Zentren betreut werden. Die Gefahr teils schwerwiegender Nebenwirkungen sowie von Komplikationen im Verlauf erfordert eine oft jahrelange konsequente Betreuung in einem Zentrum für pädiatrische Nephrologie, um Dauerschäden zu vermeiden.

Referenzen

- (1979a). Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* **1**, 401-403.
- (1979b). Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* **95**, 239-243.
- (1981a). 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.
- (1981b). Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* **20**, 765-771.
- (1987). Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* **62**, 1102-1106.
- (1991). Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* **337**, 1555-1557.
- 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.
- 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.
- Akchurin OM & Kaskel FJ. (2013). Late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome: do we now know more than 40 years ago? *Pediatr Nephrol* **28**, 1157-1160.
- Arneil GC. (1971). The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* **18**, 547-559.
- Bagga A, Hari P, Moudgil A & Jordan SC. (2003). Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* **42**, 1114-1120.
- Bagga A, Sharma A & Srivastava RN. (1997). Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **11**, 415-417.

- 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.
- Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT & Kershaw DB. (2003). Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **18**, 833-837.
- Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque AL, Bensman A, Andre JL, Broux F, Cailliez M, Decramer S, Niaudet P, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E & Loirat C. (2012). Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* **27**, 389-396.
- Benz MRW, L.T. (2012). Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatschrift Kinderheilkunde* **160**, 787-804.
- Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I & Nayir A. (2000). Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* **14**, 138-142.
- 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.
- 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 (Phila)* **27**, 387-392.
- 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**, 268-273.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- Group KDIGO. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* **2**, 139-274.
- 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.
- Hackl A, Cseprekal O, Gener M, Liebau MC, Habbig S, Ehren R, Muller C, Taylan C, Dotsch J & Weber LT. (2015). Mycophenolate-mofetil therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. Does therapeutic drug monitoring make a difference? *Therapeutic drug monitoring*.
- Hahn D, Hodson EM, Willis NS & Craig JC. (2015). Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD001533.
- 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.
- Hodson EM & Craig JC. (2014). Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome. *Lancet* **384**, 1242-1243.
- Hodson EM, Willis NS & Craig JC. (2008). Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002290.
- Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, Trachtman H & Swinford R. (2006). Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**, 1173-1178.
- 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.
- Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP & Brodehl J. (1986). Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* **75**, 804-810.
- 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 & Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome Study G. (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.
- 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.
- Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA, Colyer HF, Mathieson PW & Welsh GI. (2015). Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clinical science (London, England : 1979)* **128**, 883-893.
- Kemper MJ, Amon O, Timmermann K, Altrogge H & Muller-Wiefel DE. (1998). [The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* **123**, 239-243.
- Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE & Dotsch J. (2012). Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 1910-1915.
- Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A & Oh J. (2014). Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol* **29**, 1305-1311.
- Larkins N, Kim S, Craig J & Hodson E. (2015). Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*.
- 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.
- Limperger V, Franke A, Kenet G, Holzhauer S, Picard V, Junker R, Heller C, Gille C, Manner D, Kurnik K, Knoefler R, Mesters R, Halimeh S & Nowak-Gottl U. (2014). Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. An observational multicentre cohort study. *Thromb Haemost* **112**, 478-485.
- Lombel RM, Gipson DS & Hodson EM. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* **28**, 415-426.
- Mattoo TK & Mahmoud MA. (2000). Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* **85**, 343-345.

- McIntyre P & Craig JC. (1998). Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* **34**, 314-317.
- Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J & Simon J. (2005). Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **20**, 914-919.
- Mocan H, Erduran E & Karaguzel G. (1999). High dose methylprednisolone therapy in nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* **66**, 171-174.
- Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS & Barratt TM. (1994). Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* **71**, 522-526.
- Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B & Trachtman H. (2005). Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **20**, 1265-1268.
- 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **8**, 1326-1332.
- Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM & Craig JC. (2013). Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* **10**, Cd002290.
- 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.
- Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guerin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V & Deschenes G. (2010). Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **25**, 1109-1115.
- 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.
- Sinha MD, MacLeod R, Rigby E & Clark AG. (2006). Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association
21, 1848-1854.

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.

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. *Clinical and experimental nephrology* **18**, 803-813.

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.

Ulinski T, Dubourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B & Cochat P. (2005). Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* **20**, 482-485.

Vester U, Kranz B, Zimmermann S & Hoyer PF. (2003). Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* **18**, 661-664.

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.

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. *Fertility and sterility* **46**, 331-333.

Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM & Leonard MB. (2009). Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **24**, 503-513.

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.

Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, 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.

Erstellungsdatum: 07/2016

Nächste Überprüfung geplant: 07/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online