

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

AWMF Register-Nr. 166-001, Stand 6/2020

Beteiligte Fachgesellschaften:

Federführend: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN).

Beteiligt: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

1. Definition und Abgrenzung

Das nephrotische Syndrom (NS) im Kindesalter wird definiert als das Auftreten einer großen Proteinurie ($\geq 40 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF)/h bzw. $\geq 1 \text{ g/m}^2$ KOF/Tag) und Hypalbuminämie ($\leq 25 \text{ g/L}$) 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 Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, in schweren Fällen auch der Triglyzeride, ist meist vorhanden. Man unterscheidet primäre (idiopathische (iNS), genetische) und sekundäre Formen des NS. Sekundäre und genetische Formen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Das idiopathische nephrotische Syndrom im Kindesalter (iNS, ICD-10-Code: N04.0) 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 dem histopathologischen Befund von minimalen glomerulären Veränderungen (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) in der Nierenbiopsie. In 90% der Fälle sprechen die betroffenen Patienten innerhalb einer 4-wöchigen 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. 40% 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 assoziiert sind.

Beim iNS im Kindesalter wird bei typischem Manifestationsalter auf eine Nierenbiopsie vor Therapiebeginn verzichtet, wenn sich kein Anhalt für sekundäre Formen eines NS 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 p.o. oder in Ausnahmefällen i.v., hat sich eine international gültige Klassifikation anhand 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. des Erhalts einer 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 International Supplements (2012) 2, 139; doi:10.1038/kisup). Auf Übereinstimmungen bzw. unterschiedliche Ansichten wird mehrfach im Text Bezug genommen. Eine kritische Abwägung der 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).

Bzgl. möglicher Nebenwirkungen und Interaktionen sowie Zulassungen aller genannten Medikamente sei unabhängig von in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen. Bei einem *off-label use* ist die informierte Zustimmung der Sorgeberechtigten einzuholen.

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 oder uProt/uKrea < 0,2 g/g
Teilremission	Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$, uProt/uKrea < 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 oder uProt/uKrea > 2 g/g
Primär steroidsensibles NS (initial responder)	Remission unter einer Therapie mit Prednison 60 mg/m ² /d innerhalb von 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

	Standard-Rezidivtherapie mit Prednison (60 mg/m ² /d) über maximal 4 Wochen
Seltene Rezidive (infrequently relapsing nephrotic syndrome)	Steroidsensibles NS 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)	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.

Sie umfasst Körpergröße, Körpergewicht (möglichst Gewicht vor Erkrankungsbeginn falls bekannt), (Berechnung der Körperoberfläche nach Mosteller ($KOF = \sqrt{\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600}$); Mosteller, 1987), Einschätzung der Ödeme (inklusive der Beurteilung von etwaigem Aszites oder Pleuraergüssen), Einschätzung der Vitalparameter einschließlich des Blutdrucks.

Hinweise für Hypervolämie: Warme Peripherie, gefüllte Jugularvene

Hinweise für Hypovolämie: Kühle Peripherie, verzögerte Rekapillarisierungszeit, Tachykardie

Hinweisend für eine hereditäre syndromale Erkrankung oder Systemerkrankung können extrarenale Symptome sein. Beispielhaft seien Genitalfehlbildungen, Kleinwuchs, Mikrokorie, auffällige Nagelmorphologie, Epidermolyse, Innenohrschwerhörigkeit, cerebrale Krampfanfälle genannt. Bei Vorliegen solcher Symptome sollte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden mit dem Ziel eine hereditäre Ursache des NS zu detektieren.

Das iNS im Kindesalter kann mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen einhergehen; diese können in 2 Gruppen unterteilt werden: Komplikationen in der akuten Phase der nephrotischen Proteinurie, die nach Sistieren der Proteinurie nicht mehr auftreten und Komplikationen, die durch den langfristigen Verlauf und die Therapie bedingt sind.

Die *akuten Komplikationen* können sich während der Erstmanifestation und potenziell bei jedem Rezidiv entwickeln. Möglich sind vor allem: Thromboembolien, Infektionen, prärenales akutes Nierenversagen, Lungenödem, hypovolämischer Schock, Invagination.

Langfristige Komplikationen sind abhängig von der Zahl der Rezidive und deren Therapie. Eine hohe kumulative Glukokortikoiddosis – bedingt durch häufige Rezidive – führt u.a. zu Adipositas, vermindertem Körperwachstum, verminderter Knochenmineralisation, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und Anämie. Jedoch auch die zur Vermeidung der Glukokortikoidnebenwirkungen eingesetzten glukokortikoidsparenden Substanzen wie Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil (MMF), Cyclophosphamid, Levamisol, und Rituximab haben ihr eigenes Nebenwirkungsspektrum und das Potenzial für langfristige Komplikationen (s. Abschn. 4.2.2).

Unabhängig von der Therapie sind bei chronisch-rezidivierendem Verlauf die Lebensqualität der Kinder mit NS und deren Familien vermindert sowie die psychosoziale Belastung erhöht (Benz & Kemper, 2015).

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).

Anmerkung: Der Urinteststreifen misst die Albuminkonzentration im Urin und damit die für Diagnose und Verlaufskontrollen relevante Eiweißfraktion. Eine tubuläre Proteinurie wird im Urinteststreifen nicht erfasst. In 20% der Fälle findet sich eine Mikrohämaturie, welche ohne prognostische Bedeutung ist.

Blut: Großes Blutbild und Thrombozyten, Differentialblutbild, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C, Protein, Albumin, Elektrophorese, Leberenzyme, Triglyzeride, Cholesterin, venöse Blutgasanalyse incl. ionisiertem Ca^{2+} .

Immunologische Parameter: Immunglobuline A und G, Komplementproteine C3 und C4

Ggfs. zusätzliche Diagnostik: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Thyroxin (fT4), Anti-Streptolysin-Titer, AntiDNase B, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA, cANCA), antinukleäre Antikörper (ANA), anti-Doppelstrang DNA Antikörper (dsDNA), bei V.a. membranöse Glomerulonephritis: Hepatitis-Serologie zum Ausschluss einer akuten oder chronischen Hepatitis B oder C, Antikörperdiagnostik (z.B. Phospholipase A2-Rezeptor Antikörper (PLA2R-AK); glomeruläre Basalmembran Antikörper (GBM-AK).

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

Indikation für ein Thrombophiliescreening sind persistierende Hypalbuminämie, thromboembolische Komplikationen (aktuell oder in der Vergangenheit) und positive Familienanamnese im Hinblick auf venöse und arterielle Gefäßverschlüsse bei erstgradig Verwandten.

Genetik bei steroidresistentem Verlauf oder Hinweisen auf syndromale Erkrankung (-> Leitlinie „Steroidresistentes nephrotisches Syndrom im Kindesalter – Diagnostik und Therapie“, Erstellung ab 2020)

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

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

Differentialdiagnose: Ausschluss anderer Erkrankungen, z.B. kongestive Kardiomyopathie, Leberzirrhose, Amyloidose, Proteinverlust-Enteropathie, andere Ursachen eines sekundären NS (nach Benz, 2015) z.B.:

Immunologische Systemerkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes (SLE), IgA-Vaskulitis (Schoenlein-Henoch-Purpura (SHP)), IgA-Nephropathie, Granulomatose mit Polyangiitis, Panarteriitis nodosa, Goodpasture-Syndrom, rheumatisches Fieber, Sarkoidose ...
Infektionen	Chronische Bakteriämie (z. B. bei Endocarditis lenta, bei Fremdkörperinfektionen), Hepatitis B und C, Infektionen mit Zytomegalievirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanem-Immundefizienz-Virus (HIV), Malaria, Schistosomiasis ...
Tumoren	Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome ...
Hämodynamisch	Nierenvenenthrombose, Herzinsuffizienz, Sichelzellenanämie ...
Medikamente und Toxine	Nichtsteroidale Antiphlogistika, D-Penicillamin, Gold, Quecksilber

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 p.o. (in einer Einzeldosis, maximal 80 mg/d p.o.) für 6 Wochen, gefolgt von der alternierenden Gabe von Prednison in der Dosierung von 40 mg/m²/d p.o. (in einer Einzeldosis, maximal 60 mg/d p.o.) 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).

Anmerkung: Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften ist Prednisolon nicht äquivalent zu Prednison. Die systemische Verfügbarkeit von Prednisolon nach peroraler Einnahme ist 99%. Die systemische Verfügbarkeit von Prednison nach peroraler Aufnahme schwankt zwischen 62 und 99% in verschiedenen Publikationen (Median: 79%) (Czock et al., 2005). Theoretisch sollte Prednisolon daher in einer Dosis, die 80% der korrespondierenden Prednisondosis beträgt, verabreicht werden. Dies wird in der klinischen Realität aber außerhalb von wissenschaftlichen Studien nicht umgesetzt. Die oben erwähnte KDIGO Arbeitsgruppe unterscheidet nicht zwischen beiden Substanzen und verwendet die Bezeichnungen synonym. In einem aktuellen Review zum Thema wird die Äquivalenz von Prednison und Prednisolon mit 1:1 angegeben (Deschênes et al., 2019). Zusammengefasst wird im klinischen Einsatz zur Therapie des nephrotischen Syndroms bezüglich der Dosis nicht zwischen Prednison und Prednisolon unterschieden.

Prednisolon kann, wenn eine verminderte bzw. fehlende Resorption bzw. Einnahmefähigkeit angenommen wird (z.B. Erbrechen, Peritonitis, Unwillen, ausgeprägtes Darmwandödem), auch parenteral verabreicht werden.

Die medikamentöse Behandlung des iNS ist zwingend erforderlich, da zunehmende Ödeme (z.B. Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödem) ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können und insbesondere das Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie von bakteriellen Infektionen mit einer hohen Mortalität verbunden sind.

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 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). Diese Ergebnisse werden auch durch die doppelblinde, Placebo kontrollierte PREDNOS-Studie aus Großbritannien bestätigt (Webb *et al.*, 2019). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer 8

Wochen *versus* einer 16 Wochen dauernden Initialtherapie mit Prednisolon hinsichtlich des Auftretens des ersten Rezidivs und der Entwicklung eines Verlaufs mit häufigen Rezidiven. 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 nihil nocere* unnötig erscheint.

Die KDIGO-Empfehlungen von 2012 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). Die in Deutschland bislang etablierte Aufteilung der Tagesdosis in 3 Einzelgaben sollte aus Gründen der Adhärenz nicht mehr propagiert werden. 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 weiterverwendet werden. Die Indikation für mögliche Änderungen sollten 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 Cyclosporin A (150 mg/m²/d für 8 Wochen) (Hoyer & Brodehl, 2006) konnten keinen Vorteil im Sinne einer klinisch relevanten verlängerten Remissionsdauer zeigen.

Ein „Ausschleichen“ der Steroide am Ende der empfohlenen alternierenden Therapie ist nicht erforderlich. Allerdings birgt eine supraphysiologische Steroidtherapie, wie sie beim iNS durchgeführt wird, die Gefahr einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse mit passagerer zentraler Nebenniereninsuffizienz nach Beendigung der Prednisontherapie. Zu der Frage der Dauer und Häufigkeit oder der Komplikationen einer transitorischen zentralen Nebenniereninsuffizienz beim NS im Kindesalter gibt es keine Daten. Mögliche klinische Anzeichen einer sekundären Nebenniereninsuffizienz können sein: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwäche, Müdigkeit, Myalgie, Arthralgie, Gewichtsverlust, Hypotonie, Somnolenz und Depression. Zeichen einer akuten Nebennierenkrise können sein: Erbrechen, Durchfall, Fieber, akute Dehydration, Hypotonie, Hypoglykämie, Schock und Koma.

Insbesondere bei Infektionen und Fieber sollte in den ersten 8 (-12) Wochen nach Beendigung der Steroidtherapie an Anzeichen einer zentralen Nebenniereninsuffizienz gedacht werden und ggf. eine Substitution mit Hydrocortison in „Stressdosis“ von 30 mg/m² KOF pro Tag in 3 ED erwogen werden. Bei Anhalt für eine akute Nebennierenkrise sollte eine hochdosierte i.v. Hydrocortisontherapie (unter regelmäßigen Elektrolytkontrollen) erfolgen.

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 einer Einzeldosis, 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) 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 als unproblematisch gelten, da die Behandlung kurzfristig ist und eine Steroidtoxizität in der Regel unter dieser Dosierung nicht auftritt. Falls es zur Entwicklung von häufigeren Rezidiven (FRNS) oder von Steroidabhängigkeit (SDNS) kommt, sollte jedoch zu alternativen, steroidsparenden Therapiemaßnahmen übergegangen werden (s.u.). Wir schließen uns den KDIGO-Empfehlungen an, jedoch unter Modifikation der Prednisondosis (höhere Tageshöchstdosis) aus denselben Gründen wie bei der Initialtherapie des iNS.

In 23% der Rezidive von Kindern mit häufig rezidivierendem NS und in 10% derjenigen mit Steroidabhängigkeit beobachtet man spontane Remissionen der Proteinurie ohne Steroidtherapie. Man kann daher versuchen, bei einem Rezidiv (Albustix \geq ++) zunächst in Abhängigkeit der klinischen Situation für ca. 7-10 Tage auf Steroide zu verzichten insbesondere bei infektassoziierten Rezidiven. 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.

Inwieweit die Reduktion der Dauer der alternierenden Prednison-Gabe von 4 auf 2 Wochen ohne Einschränkung der Effektivität möglich ist, wird gerade prospektiv untersucht (RESTERN-Study, EudraCT no 2016- 002430-76; Schijvens *et al.*, 2017).

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

4.2.1 Therapie mit Glukokortikoiden

Wir empfehlen, 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 einer Einzeldosis, 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) 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 bzw. dem zunehmenden Risiko für eine Steroidtoxizität 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, 1998; 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). Da die Evidenz niedrig ist (keine RCTs) und die empirisch basierten Empfehlungen ungenau (Dosierung) sind, kann dieses Vorgehen nur in Einzelfällen erwogen werden.

Da die klinische Beobachtung zeigt, dass interkurrente Infektionen, insbesondere Atemwegsinfektionen, Rezidive des NS triggern können, wird eine kurzfristige Erhöhung der Steroiddosis während derartiger Infektionen praktiziert. 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.

Die kurzfristige Gabe von Steroiden zur Prophylaxe eines Rezidivs bei oberen Luftwegsinfektionen kann auch bei Kindern, die nicht unter einer Steroidlangzeittherapie stehen, nicht generell empfohlen werden, aber in Einzelfällen erwogen werden. Zu beachten sind auch logistische Schwierigkeiten bei der Erkennung der Indikation. Zwar zeigte eine prospektive, doppelblinde Cross-over-Studie aus Sri Lanka, dass Patienten mit einer Infektion der oberen Luftwege von einer 5-tägigen Gabe von 0,5 mg/kg Prednisolon pro Tag bezüglich einer Reduktion der Rezidivhäufigkeit profitierten (Abeyagunawardena & Trompeter, 2017). Die Interpretation der Ergebnisse wird jedoch durch eine hohe Drop-out Rate erschwert. Zudem fehlt eine Analyse der kumulativen Steroiddosis zwischen den Behandlungsgruppen, und auch in der Placebogruppe führten etwa 75% der oberen Luftwegsinfektionen nicht zu einem Rezidiv. Zur Wertigkeit einer kurzfristigen Steroidgabe bei Infektionen der oberen Luftwege können zukünftig die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten britischen Studie beitragen (Webb *et al.*, 2014).

4.2.2 Remissionserhaltende Therapie bei häufigen Rezidiven eines SSNS und/oder Steroidabhängigkeit (Tabelle 2) (Querfeld, 2017)

	Indikation in der Fachinformation	Empfohlene Dosis	Unerwünschte Wirkung	Kontrolle	Therapiedauer	Vorteil/Indikation
Ciclosporin A	Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom in der Folge primärer glomerulärer Krankheiten wie Minimal-Change-Nephropathie, fokal-segmentale Glomerulosklerose oder membranöse Glomerulonephritis	150 mg/m ² pro Tag in 2 ED p.o., im Verlauf Anpassung nach Blutspiegel	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertrichose, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Nausea und Erbrechen, Gingivahyperplasie	Blutspiegel (80-120 ng/mL initial, später niedriger, 50-80 ng/mL) Serumkreatinin	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit in der Langzeittherapie
Tacrolimus	off-label	0,1 - 0,15 mg/kg pro Tag in 2 ED p.o., im Verlauf Anpassung nach Blutspiegel	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Nausea, Erbrechen	Blutspiegel 3-5(-8) ng/mL Serumkreatinin	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit in der Langzeittherapie, weniger kosmetische Nebenwirkungen (Gingivahyperplasie Hypertrichose)
Mycophenolsäure	off-label	1200 mg/m ² KO pro Tag in 2 ED p.o., im Verlauf Anpassung nach AUC	Diarrhö und Erbrechen, Leukozytopenie, Sepsis, erhöhte Infektionsrate. Kontraindiziert in der Schwangerschaft	Blutbildkontrollen, Plasma-Predose Konzentrationen, ggf. Bestimmung der Gesamtexposition (AUC-Kinetik) zur individuellen Dosisfindung	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit bei adäquater Exposition
Cyclophosphamid	Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“, schwere, progrediente Formen von Lupus-Nephritis und Wegener-Granulomatose	2 - 3mg/kg pro Tag in einer Dosis für 8-12 Wochen p.o.	Myelosuppression v.a. Leukozytopenie, hämorrhagische Zystitis,	Blutbildkontrollen zunächst wöchentlich	8 - 12 Wochen	Kurze Therapiedauer, potentiell Dauerremission
Levamisol	off-label	2 - 2,5 mg/kg jeden 2. Tag als Einzeldosis p.o. (max. 150 mg)	Leukozytopenie, allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Hautnekrosen, ANCA-positive Vaskulitis	Zunächst wöchentlich Blutbild, dann in 4-12 wöchentlichen Abständen	1,5 - 2 Jahre	Wirksamkeit vor allem bei häufigen Rezidiven, weniger bei Steroidabhängigkeit
Rituximab	off-label	375 mg/m ² i.v. als Einmaldosis	Potentiell fatale Infektionen, Neutropenie, Abfall von IgG und IgM, Hautreaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom, progrediente multifokale Leukenzephalopathie	Blutbildkontrollen, Kontrolle der Immunglobuline G und M; Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii-Infektion	Ggf. Wiederholung der Applikation im Verlauf (z.B. nach B-Zell-Monitoring)	Gute Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil in dieser Indikation noch unzulänglich dokumentiert. Nur indiziert, wenn die übliche Therapie nicht ausreichend wirksam ist

Für alle steroidsparenden Medikamente gilt das Prinzip des *primum nihil nocere*; sie sollten den Patienten vorbehalten werden, die steroidassoziierte Nebenwirkungen entwickelt haben (Lombel *et al.*, 2013). Bei steroidabhängigem Verlauf (SDNS) ist ggf. eine frühere Entscheidung für eine steroidsparende Dauertherapie zu treffen, da sich steroidassoziierte Nebenwirkungen rascher entwickeln können als bei häufigen Rezidiven (FRNS).

Für eine steroidfreie Immunsuppression stehen mehrere Substanzen zur Verfügung.

4.2.3 Calcineurin-Inhibitoren

4.2.3.1 Cyclosporin A

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

Bei häufig rezidivierendem oder v. a. bei steroidabhängigem NS wird nach Remissionsinduktion mit Prednison die Behandlung mit Cyclosporin A in einer Dosis von 150 mg/m²/Tag p.o. in 2 Einzeldosen begonnen. In der Dauertherapie sollte die Dosis langsam auf die niedrigste wirksame Dosis unter Kontrolle der Bluttspiegel 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 p.o. in 2 Einzeldosen (Ziel-Talspiegel 80-120 ng/ml) sollte in der Dauertherapie langsam auf die niedrigste wirksame Dosis unter Kontrolle der Bluttspiegel 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 1-4 Jahre) notwendig werden kann. 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 Bluttspiegel 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. 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 steht der möglichen Entwicklung von Nebenwirkungen bei einer langwierigen Therapie über mehrere Jahre gegenüber.

4.2.3.2 Tacrolimus

Wir empfehlen die Gabe von Tacrolimus in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS oder des steroidabhängigen NS (Evidenzgrad 2B).

Tacrolimus ist bisher nicht in randomisierten prospektiven Studien beim steroidsensiblen NS untersucht worden, sondern nur in nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien (Sinha *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2012). Die beim steroidsensiblen NS empfohlene Tacrolimus-Dosis beträgt 0,1 – 0,15 mg/kg KG pro Tag in 2 Einzeldosen; dabei wird in der Dauertherapie ein Talspiegel von 3-5, in Ausnahmefällen von bis zu 8 ng/ml angestrebt. Ein therapeutisches Drug-Monitoring mit Talspiegelmessungen ist insbesondere bei Durchfallerkrankungen wichtig, da die reduzierte Aktivität von P-Glykoprotein, eines Effluxtransporters, sowie ein verminderter intestinaler Metabolismus zu paradox erhöhter Tacrolimusresorption führen kann. 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 Verminderung der Blutzellen, eine akute und/oder chronische Nierenfunktionsstörung, eine renale interstitielle Fibrose und insbesondere bei transplantierten Patienten einen Diabetes mellitus (Tacrolimus häufiger als CsA) induzieren. Bisher liegen keine RCTs im Vergleich zu CsA vor, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit dieser beiden Calcineurininhibitoren beim steroidsensiblen iNS vergleichen.

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 2B)

- **1200 mg/m² KOF pro Tag aufgeteilt auf zwei Einzeldosen**
- **Beginn der Therapie z.B. bereits unter alternierender Steroidtherapie**
- **Zielbereich: MPA-AUC₀₋₁₂ > 50 mg x h/l**

Mycophenolatmofetil (MMF), ein Prodrug der pharmakologisch aktiven Komponente Mycophenolsäure (MPA), ist ein nicht-nephrotoxisches Immunsuppressivum mit inhibitorischen Effekten auf T- und B-Lymphozyten, das als first-line Medikament zur immunsuppressiven Therapie nach Transplantation solider Organe angewandt wird. In ersten Beobachtungsstudien wurden positive Effekte von MMF hinsichtlich der Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit häufigen Rezidiven des NS und/oder Steroidabhängigkeit berichtet (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 CsA und MMF von Dorresteyn *et al.* zeigte in einer kleinen Patientenkohorte bei FRNS keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Rezidive nach 12 Monaten (Dorresteyn *et al.*, 2008). Allerdings war in der gleichen Studie die glomeruläre Filtrationsrate bei MMF-behandelten Patienten signifikant besser als bei CsA-behandelten Patienten. 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/SDNS 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 Talspiegelmonitorings gezeigt worden (Fujinaga *et al.*, 2007; Fujinaga *et al.*, 2009). Eine prospektive randomisierte Studie bei Kindern mit FRNS zeigte eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit von MMF und Levamisol im 12-monatigen Follow-up (Sinha *et al.*, 2019). Allerdings war die verabreichte MMF-Dosis in dieser Studie mit 750 – 1000 mg/m² KOF/Tag vergleichsweise gering und ein therapeutisches Drug-Monitoring wurde nicht durchgeführt. Es ist daher denkbar, dass die Effektivität von MMF in dieser Studie unterschätzt wurde (Schijvens *et al.*, 2019).

Auch bei Patienten mit einem SDNS 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 SDNS nach einer Einzeldosis Rituximab zeigte (Fujinaga, 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. Dieses kann bei Patienten mit einer MMF-Monotherapie mit Hilfe einer an die ambulante Betreuungssituation angepassten Strategie mit 3 seriellen Blutentnahmen über 2 Stunden erfolgen (pharmakokinetisches Kurzprofil mit Plasma-MPA-Bestimmungen zu den Zeitpunkten 0 min (vor Einnahme), 60 min, 120 min nach Einnahme), die eine gute Schätzung der MPA-AUC₀₋₁₂ erlaubt: $eMPA-AUC_{0-12} = 8.70 + 4.63 \cdot C_0 + 1.90 \cdot C_1 + 1.52 \cdot C_2$ (Benz *et al.*, 2019).

Sicherheitsaspekte der MMF-Therapie:

Therapiebegleitend muss das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden (z.B. 1-4 Wochen nach Therapiebeginn sowie im Verlauf alle 3 Monate). 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. Eine Leukozytopenie sowie Diarrhoen sind sehr häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit MMF ($\geq 1/10$). Der Hersteller berichtet zudem von Fällen von Hypogammaglobulinämie und Bronchiektasie bei Kombination von MMF mit anderen Immunsuppressiva. MMF ist teratogen; für Frauen im gebärfähigen Alter bzw. Männer im fortpflanzungsfähigen Alter wird vom Hersteller eine wirksame Kontrazeption bereits vor Beginn der Behandlung bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung für Frauen sowie bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapie für Männer empfohlen. Die britische Berufsgesellschaft von Nephrologen und Nierenwissenschaftlern (Renal Association) nimmt in ihrem Update von 2018 wie folgt Stellung zu den Empfehlungen zur MMF Einnahme von fortpflanzungsfähigen Männern (<https://renal.org/wp-content/uploads/2018/02/Full-Update.pdf>): Registerstudien haben keinen Einfluss der väterlichen Einnahme von MMF auf die Teratogenität im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt (Midtvedt 2017, Jones 2013).

4.2.5 Zytostatika (Cyclophosphamid)

Der Einsatz von Cyclophosphamid ist in Deutschland wegen der assoziierten Nebenwirkungen und nebenwirkungsärmeren Behandlungsalternativen deutlich in den Hintergrund gerückt. Wir schlagen vor, den Einsatz von Cyclophosphamid bei Auftreten von häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit im Einzelfall zu erwägen, wenn andere nebenwirkungsärmere Alternativen erfolglos eingesetzt worden sind. Cyclophosphamid sollte in der Dosis von 2-3 mg/kg/Tag p.o. 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 erkaufte.

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 Prednison 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) 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). 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 (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 hatte sich in der Vergangenheit die Gabe von oralem Cyclophosphamid (2 mg/kg/d) über 12 Wochen durchgesetzt, entsprechend einer kumulativen Gesamtdosis von 168 mg/kg (1987). Auch wenn Cyclophosphamid in Deutschland unüblich geworden ist, so ist es international dennoch eine Behandlungsoption bei kompliziert verlaufendem nephrotischen Syndrom. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie aus Saudi-Arabien war Cyclophosphamid bei Kindern mit FSGS oder SDNS im Vergleich zu Rituximab zwar hinsichtlich der Rezidivfreiheit nach 12 Monaten nicht signifikant unterschiedlich, es traten jedoch häufiger Nebenwirkungen auf und die Anzahl der Patienten, bei denen die Steroidtherapie komplett beendet werden konnte, war in der Cyclophosphamid-Gruppe signifikant niedriger (Kari, 2020).

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). Um schwerwiegende Infektionen zu vermeiden, 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. Wegen des Risikos einer *Pneumocystis jiroveci* Infektion bei Neutropenie/Lymphozytopenie kann eine Therapie begleitende Chemoprophylaxe mit Cotrimoxazol erwogen werden.

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 hohes Risiko einer Gonadentoxizität angenommen, jedoch erscheint eine präzise Abschätzung des Langzeitriskos 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 14/1504 Fällen beobachtet, zumeist unter heute unüblich hohen Dosen (Latta *et al.*, 2001).

Überwachung während der Therapie

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

4.2.6 Levamisol

Wir schlagen vor, die Gabe von Levamisol in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS zu erwägen, v.a. wenn keine Steroidabhängigkeit vorliegt (Evidenzgrad 1B). Die Dosis sollte 2-2,5 mg/kg betragen, die alternierend verabreicht wird.

Bisher publizierte Studien und Fallserien zeigen, dass das Antihelmentikum Levamisol eine steroidsparende Wirkung bei Patienten mit FRNS (in geringerem Maße auch mit SDNS) haben kann ohne das Risiko einer Nephrotoxizität (Evidenzgrad 1B). Während KDIGO und COCHRANE Levamisol als Alternativmedikation zur Steroideinsparung bei häufig rezidivierendem steroidsensiblen nephrotischen Syndrom (Hodson et al., 2008; Lombel et al., 2013) empfehlen, ist diese Substanz in Deutschland wenig verbreitet und die Beschaffung erschwert.

Levamisol, ein 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 aber auch eine gewisse therapeutische Unterlegenheit im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva.

Als Nebenwirkungen sind insbesondere eine Leukozytopenie dokumentiert, des Weiteren dermatologische und gastrointestinale Symptome; diese Nebenwirkungen sind reversibel.

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, die eine signifikante Reduktion der Rezidivfrequenz belegte. Allerdings erhielt die Behandlungsgruppe weiterhin niedrigdosiert Steroide, und nach Beendigung der 6-monatigen Behandlungsphase traten erneut Rezidive auf. Eigene Daten legen nahe, dass insbesondere Kinder, die noch nicht steroidabhängig sind, von der Levamisoltherapie profitieren, und dass bei

Respondern ein langsames Ausschleichen zur Langzeitremission des iNS führen kann (Kemper et al., 1998). Weitere Studien belegen auch die Wirksamkeit von Levamisol bei erwachsenen Patienten mit FRNS (Jiang et al., 2015).

Auch zwei kürzlich durchgeführte randomisierte Studien bestätigten die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (Gruppen et al., 2018), aber auch im Vergleich zu MMF (Sinha et al., 2019). Die europäisch-indische Studie von Gruppen et al. zeigte in einer verblindeten, prospektiven Studie bei Patienten mit FRNS und SDNS, dass Levamisol im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum ersten Rezidiv signifikant verlängerte. Nach einem Jahr befanden sich 26 % der Levamisol-Patienten in einer dauerhaften Remission gegenüber 6 % der Patienten in der Placebogruppe. Zu beachten ist jedoch, dass der positive Effekt von Levamisol in dieser Studie erst nach 100 Tagen zum Tragen kommt, dem Zeitpunkt also, zu dem in beiden Gruppen die begleitende Steroidtherapie beendet wurde. Diese wurde nach dem französischen Protokoll für die Therapie eines Rezidivs durchgeführt und ist deutlich länger als das Protokoll der Steroidbehandlung eines Rezidivs der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. In der Studie von Gruppen et al. zeigte sich in der Subgruppenanalyse das bekannte Phänomen (vergl. Kemper/Neuhaus, 2018), dass Kinder mit einem FRNS eher auf Levamisol ansprechen als solche mit einem SDNS. In der randomisierten indischen single-center Studie von Sinha et al. wurde Levamisol mit MMF verglichen: es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Substanzen hinsichtlich Rezidivrate und Anteil von Patienten in Langzeitremission. Allerdings wurde in der indischen Studie kein therapeutisches Drug-Monitoring von MMF durchgeführt.

In bisherigen Studien wurde Levamisol in einer 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, Beendigung nach 4 Wochen gemäß GPN Schema) begonnen und über mindestens 6-12 Monate weitergeführt. Eine Pilotstudie weist auf eine höhere Wirksamkeit der täglichen Levamisolgabe gegenüber der alternierenden bei Kindern mit SDNS ohne begleitende Erhöhung der Nebenwirkungen hin (Abeyagunawardena, Karunadasa et al., 2017). 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 Auslandsapothek e 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, die häufig mit Nachweis von anti-MPO oder -PR3 ANCA-Antikörper einhergeht. Deshalb sollten diese vor und während der Therapie kontrolliert werden. Bei Auftreten dieser Symptome sollte Levamisol pausiert bzw. beendet werden.

4.2.7 Rituximab

Wir schlagen die Gabe von Rituximab nur bei Patienten mit kompliziertem Verlauf des steroidsensiblen NS vor (speziell Rezidive unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie 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, Immunglobulinmangel, late-onset Granulozytopenie, 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 NS (im Gegensatz zum steroidresistenten NS) ist durch verschiedene Registerdaten und prospektive Studien belegt (Kemper *et al.*, 2014). Die gute Wirksamkeit konnte auch in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (Evidenzlevel 1B) aus Japan dokumentiert werden (Iijima *et al.*, 2014). Eine prospektive, randomisierte Parallelstudie aus Indien (Basu *et al.*, 2018) zeigte, dass Rituximab gegenüber Tacrolimus bei Patienten mit SDNS, die zuvor keine andere immunsuppressive Alternativmedikation erhalten hatten, zu weniger Rezidiven (Rezidivfreiheit nach einem Jahr 90% *versus* 63,3%) und einer Steroideinsparung führte. Die Ergebnisse müssen jedoch vor dem Hintergrund folgender Einschränkungen interpretiert werden: unterschiedliche Dauer der begleitenden Steroidtherapie in den Behandlungsarmen (4 Wochen unter Rituximab, 6 Monate unter Tacrolimus), potentielle ethnische und geographische Einflussfaktoren, relativ kurze Beobachtungszeit von 12 Monaten. Die Patienten erhielten zwei Dosen von Rituximab (je 375 mg/m², maximal 500 mg) im Abstand von einer Woche. Am Ende der Beobachtung nach 12 Monaten hatten bereits 93,2% der Patienten wieder normale B-Zellen. Die Anzahl der B-Zellen war bei Patienten mit Rezidiven zudem höher als bei denen ohne Rezidiv im Beobachtungszeitraum (s.u.). Es bleibt also unklar, ob die Überlegenheit hinsichtlich der Rezidivprophylaxe gegenüber Tacrolimus über das erste Beobachtungsjahr hinaus erhalten bleibt, oder weitere

Rituximab-Gaben notwendig macht. Unklar ist damit auch, ob dadurch die bis dahin vergleichbar gute Verträglichkeit nicht zu Ungunsten von Rituximab verschoben würde. Bevor Rituximab beim SDNS als Therapie der ersten Wahl erwogen werden kann, müssen weitere prospektive Studien seine Wirksamkeit und Verträglichkeit über einen längeren Beobachtungszeitraum zeigen.

Viele Fragen zur Behandlung mit Rituximab bleiben auch weiterhin offen. Bezüglich der Initialdosis und Wiederholung von Behandlungszyklen empfehlen französische Publikationen ein Monitoring der B-Zellen und (z.T. mehrfache) Wiederholung von Rituximab-Gaben zum Erhalt einer B-Zell-Depletion (Sellier-Leclerc *et al.*, 2010). Im Register der GPN konnte allerdings gezeigt werden, dass eine initiale 1-2-malige Infusion im Vergleich zur 3-4-maligen Gabe keinen Nachteil hinsichtlich des Erreichens einer Langzeitremission darstellte (Kemper *et al.*, 2012). 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 ein Antihistaminikum 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 Monitoring 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 bis zur Normalisierung der CD20+ Lymphozyten.

Es sollte versucht werden, die Anzahl der Rituximab-Gaben zu minimieren. Für eine automatische Wiederholung der Gaben zum Erhalt einer persistierenden B-Zell-Depletion liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor (ein Anstieg der CD20+ Lymphozyten erfolgt in der Regel nach 6-9 Monaten, führt jedoch nicht automatisch zu Rezidiven).

Ein immunologisches Monitoring ist empfohlen (Differentialblutbild, bis zur Normalisierung alle 3 Monate Anzahl der CD20-positiven B-Lymphozyten, Immunglobulin G- und M-Konzentration im Plasma). Bei Hypogammglobulinämie (oft bei NS auch ohne Rituximabtherapie nachweisbar) und rezidivierenden oder einer schweren Infektionen ist ggfs. eine IgG-Substitution nötig.

4.2.8

Generell ist bei dauerhafter immunsuppressiver Therapie ein ausreichender Sonnenschutz zu empfehlen. Geeignete Maßnahmen sind z.B.:

- Verzicht auf Sonnenbäder sowie auf Solarienbesuche
- Möglichst wenig Aufenthalt im Freien zu Zeiten sehr hoher UV-Belastung (11 bis 15 Uhr)
- Tragen angemessener Kleidung (möglichst viel Hautfläche bedecken: „Hemd, Hut und Hose“)
- Verwenden von Sonnenschutzcremes mit hohem bis sehr hohem Lichtschutzfaktor (LSF 30 bis 50)
-

Zur Therapie des sekundär steroidresistenten NS möchten wir auf die Leitlinie „Steroidresistentes nephrotisches Syndrom im Kindesalter – Diagnostik und Therapie“ verweisen, die ab 2020 erstellt wird.

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 Zunahme der Ödeme zu vermeiden. Dies erfordert eine exakte Flüssigkeitsbilanzierung. Da das zirkulierende 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, nephrotische Krise) 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) oder einem Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) zu erwägen. Die Applikation von Furosemid zusammen mit Amilorid, das den renalen epithelialen Natriumkanal blockiert, kann zu einer verbesserten Ödemreduktion beitragen (Deschênes et al., 2004).

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. Hierbei ist jedoch bei einem intravasalen Volumenmangel Zurückhaltung geboten.

5.1 Komplikationen

Ein NS 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 & Weber, 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 NS 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 zugrundeliegende angeborene Thrombophilie erhöht das Risiko deutlich, weswegen ein gezieltes Thrombophiliescreening nach Auftreten von thromboembolischen Komplikationen (Limperger *et al.*, 2014) und besonders bei positiver Familienanamnese im Hinblick auf venöse und arterielle Gefäßverschlüsse bei erstgradig Verwandten erfolgen sollte. Typische Lokalisationen der Thrombosen sind die Sinusvene, Lungenvenen und rechter Vorhof, tiefe Beinvenen und die Nierenvenen. Aber auch arterielle Thrombosen können auftreten (Suri *et al.*, 2014). Eine reduzierte renale Perfusion aufgrund des verringerten Intravasalvolumens oder thromboembolische Ereignisse der renalen Gefäße können selten zum akuten Nierenversagen („nephrotische Krise“) führen.

Eine Zusammenstellung der Gerinnungsdiagnostik zur Erfassung hereditärer und erworbener Gerinnungsstörungen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Sinnvollerweise wird diese Diagnostik in einer Remissionsphase durchgeführt bzw. wiederholt.

Thrombophiliediagnostik

Protein C
Protein S
Antithrombin
APC – Ratio
Lipoprotein(a)
Prothrombinmutation G20210A
Cardiolipin AK IgM/IgG
beta 2 Glykoprotein AK IgM/IgG
Lupusantikoagulantien

Da keine Studien oder klare Kriterien zur prophylaktischen Applikation von Antikoagulanzen existieren, ist neben der frühen Mobilisierung des Patienten eine Prophylaxe mit (niedermolekularem (NM)) Heparin individuell zu diskutieren. Folgende dispositionelle und expositionelle Risikofaktoren können helfen, das individuelle Risikoprofil für eine thromboembolische Komplikation und damit für eine medikamentöse Prophylaxe abzuschätzen.

Dispositionelle Faktoren	Expositionelle Risikofaktoren
Belastete Eigen- oder Familienanamnese	Hyperviskosität/Hypovolämie
Bekannte Thrombophilie	Thrombozytose
	protrahierte Akutphase (Erhöhung der Plasmakonzentration von F I,V,VIII)
Kongenitales NS	Antithrombin III- Verlust
Kardiovaskuläre Begleiterkrankung	Hyperlipidämie
Sepsis oder schwere Infektion	Zentralvenenkatheter

Zusammengefasst kann eine generelle Empfehlung zu einer Thromboseprophylaxe nicht gegeben werden, es ist eine individuelle Entscheidung unter Bewertung der aktuellen Risikofaktoren nötig. Eine spiegelgesteuerte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (prophylaktischer Zielspiegel: Anti Xa Aktivität 0,2 – 0,4 U/l) (cave: Verlängerung der Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion und verzögerter renaler Clearance, daher Anpassung der Dosis an die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)) ist eher als eine Aggregationshemmung mit ASS oder als eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zu empfehlen.

5.1.2 Infektionen

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

Begünstigt durch Ansammlung seröser Flüssigkeit besteht ein erhöhtes Risiko für eine Phlegmone, ein Empyem und eine Peritonitis, ausgelöst vor allem durch *Staphylococcus* und *Streptococcus 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. Diese soll jedoch z.B. bei Kindern mit ausgeprägtem Aszites und dadurch erhöhtem Risiko einer bakteriellen Peritonitis individuell erwogen werden. Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 Jahren mit NS sollten sequentiell zunächst mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV13) sowie 6 Monate später mit dem 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff geimpft werden. Liegt die erste PCV13 Impfung mehr als 6 Jahre zurück ist in jedem Fall eine Wiederholungsimpfung mit PCV13 und anschließender Impfung mit PPSV23 empfohlen. Die Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff soll alle 6 Jahre aufgefrischt werden. Darüber hinaus sollen die Patienten jährlich gegen Influenza geimpft werden ([Gipson et al., 2009](#)).

Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie sind in der Regel kontraindiziert. Jedoch können insbesondere Varizellen bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie zum Teil lebensbedrohliche Erkrankungen auslösen. Bei frühem Beginn einer chronischen oder chronisch-rezidivierenden Erkrankung kann der empfohlene Impfplan der ständigen Impfkommision des Robert Koch Instituts (STIKO) ggf. nicht durchgeführt werden und es stellt sich im Verlauf die Frage, ob das Erkrankungsstadium bzw. das Ausmaß der immunsuppressiven Therapie nach sorgfältiger Abwägung eine Impfung zulassen könnte und ob eine solche zu einer Serokonversion führen kann. Grundsätzlich sei an dieser Stelle auf die Anwendungshinweise der Expertengruppe auf Initiative der STIKO zum Impfen bei Immundefizienz verwiesen (Wagner et al., 2019). Der besondere Wert dieser Mitteilung liegt darin, dass sowohl die Bedeutung der jeweiligen Impfung als auch das Risikopotential einzelner immunsuppressiver Substanzen unabhängig von der Indikation betrachtet werden.

Die japanische Gruppe um Kamei et al. (Kamei et al., 2018) stellte die erste prospektive Studie zu Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie bei Kindern mit komplizierten Verläufen des NS vor. Die Einschlusskriterien stellten neben Anforderungen an die Exposition zur immunsuppressiven Therapie auch solche an den Immunstatus der Patienten (IgG > 300 mg/dl, CD4+ T-Zellen > 500/mm³). Grundsätzlich wurden die Impfungen gut vertragen und die Ansprechraten waren für Röteln und Masern ausgezeichnet. Die geringeren Serokonversionsraten für Varizellen (61,9 %) und Mumps (40 %) konnten durch Nachimpfungen verbessert werden. In Abhängigkeit des erreichten Titers persistierten diese auch nach einem Jahr. Kein Patient erlitt eine Durchbruchserkrankung. Ein wichtiges Ergebnis ist auch, dass in dieser Studie nur 2 von 60 Patienten im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung ein Rezidiv des NS erlitten, denn theoretisch könnten Impfungen als potentielle Trigger für ein nephrotisches Syndrom in Frage kommen.

Leider wurde im Studienverlauf nur die humorale Antwort auf die Impfung untersucht und nicht auch die zelluläre (Virus-spezifische CD8+ T-Zellen). Gerade unter immunsuppressiver Therapie wäre das wichtig gewesen. Der in Japan häufig eingesetzte Antimetabolit Mizoribin wird in Deutschland nicht in der Therapie des NS genutzt/verwendet. Mizoribin hat wie Mycophenolatmofetil potentiell eine verminderte humorale Antwort auf Impfungen zur Folge. Etwa die Hälfte der Studien-Patienten erhielt eine immunsuppressive Doppeltherapie, die in der Regel aus einer Kombination eines Calcineurininhibitors (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und einem Antimetaboliten (Mizoribin oder Mycophenolatmofetil) bestand. Nur 4 von 60 Patienten erhielten zusätzlich noch Prednison in einer Dosis < 1 mg/kg/d. Genauere Angaben zur Dosis der Immunsuppressiva und ihre Blutkonzentrationen werden leider nicht gegeben. Ebenso fehlen Angaben über den bisherigen Erkrankungsverlauf und die stattgehabte Therapie. Einige Patienten schienen bereits den CD20-Antikörper Rituximab erhalten zu haben. Die in Japan zur Anwendung kommenden Impfstämme sind nicht identisch mit dem in Deutschland verwendeten Jeryl Lynn-Mumps-Impfstamm.

Nach vielen Fallberichten und kleineren Serien über Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie liegt der Wert dieser Studie darin, zum ersten Mal prospektiv an einer definierten Patientengruppe Impfungen durchgeführt zu haben. Unter definierten Bedingungen hinsichtlich des Immunstatus der Patienten kann eine Lebendimpfung scheinbar sicher und erfolgreich durchgeführt werden. Für die Varizellen-Impfung stehen möglicherweise zukünftig auch wirksame Totimpfstoffe zur Verfügung, die allerdings zurzeit erst ab dem 50. Lebensjahr für eine Zoster-Impfung zugelassen sind.

Die Ergebnisse der japanischen Studie sollten nicht unkritisch übertragen werden. Weitere Untersuchungen zu immunologischen Voraussetzungen für eine Impfung unter immunsuppressiver Therapie sind notwendig.

Weitere hilfreiche Informationen zur potentiellen Durchführbarkeit von Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie gibt der Bericht einer Konsensuskonferenz zur Population pädiatrischer Organempfänger (Suresh et al., 2019). Die Angaben zur Indikation sowie zu den immunologischen Voraussetzungen, die eine Lebendimpfung (MMR und VZV) ermöglichen, sind durchaus auf die Population der pädiatrischen Patienten mit nephrotischem Syndrom und immunsuppressiver Dauertherapie übertragbar. Sowohl Indikation als auch immunologische Voraussetzungen müssen unbedingt sorgfältig evaluiert und abgewogen werden.

5.1.3 Lungenödem

Therapierefraktäre, 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 Urin-Ausscheidung zur Umverteilung von Ödemflüssigkeit in die Lungenstrombahn führen können.

5.1.4 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 NS sind assoziierte Risikofaktoren.

5.1.5 Spätkomplikationen

Die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden oder einer intensivierten immunsuppressiven Therapie können in einem beträchtlichen Anteil der Patienten zu Kleinwuchs (15%), Osteoporose (13-63%), Adipositas (5-23%), Katarakt (6-20%) und arterieller Hypertonie (6-46%) führen (Fakhouri et al., 2003; Ishikura et al., 2015; Kyrieleis et al., 2009; Skrzypczyk et al., 2014; Wetzsteon et al., 2009).

Ein wichtiger Aspekt für die weitere Betreuung von Patienten mit NS in der Erwachsenenmedizin ist die je nach erfolgter Therapie hohe Rate an Kinderlosigkeit (Rüth et al., 2005 ; Skrzypczyk et al., 2014). Kyrieleis et al. fanden in einem Langzeit-Follow-Up von 15 Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, eine Oligozoospermie bei 1 von 8 Patienten, eine verminderte Spermienmotilität bei 4 von 8 Patienten und eine Teratozoospermie bei 6 von 8 Patienten (Kyrieleis et al., 2009).

In einer großen Kohortenanalyse mit 4293 Patienten konnten Christiansen et al. zeigen, dass das NS im Erwachsenenalter als paraneoplastischer Prozess imponieren kann und der Tumorausschluss daher Teil des diagnostischen Work-ups sein sollte. Für Patienten mit einem nephrotischen Syndrom betrug das 5-Jahres-Risiko für eine bösartige Erkrankung 4,7 Prozent (Christiansen et al., 2014). Diese Zahlen beinhalten alle Tumorerkrankungen, die in der Abklärung des nephrotischen Syndroms identifiziert wurden, also zu einem sekundären NS geführt haben. Ob das NS des Kindesalters *per se* mit einem erhöhten Tumorrisiko gegenüber der Normalbevölkerung im Langzeitverlauf einhergeht, ist unbekannt.

5.1.6 Psychosoziale Aspekte und Transition

Unabhängig von der Therapie ist bei chronisch-rezidivierendem Verlauf die Lebensqualität der Kinder mit nephrotischem Syndrom und deren Familien vermindert und die psychosoziale Belastung erhöht (Rüth et al., 2004). In einer der wenigen Studien zu diesem Thema haben Skrzypczyk et al. die psychosozialen Langzeitwirkungen des NS untersucht (Skrzypczyk et al., 2014). In ihrer Untersuchung konnten sie zeigen, dass sich 60,7% der Patienten in einer stabilen Beziehung befanden, 40,9% eine höhere Bildung erlangt und nur 6,6% keinen Schulabschluss hatten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 55,7% der Patienten beruflich tätig. Grundsätzlich sollte eine uneingeschränkte Teilnahme betroffener Kinder am schulischen sowie außerschulischen Leben angestrebt werden.

Im Sinne eines ganzheitlichen Therapieansatzes wurde als psychologisch-pädagogische Intervention mit medizinischen Inhalten die *Familienschulung nephrotisches Syndrom* entwickelt („Pipilotta und der Nierendetektiv“). Mit diesem modularisierten Schulungsprogramm werden Kindern mit NS und deren Familienangehörigen alltagsrelevantes Wissen vermittelt sowie Hilfen beim Umgang mit der Erkrankung aufgezeigt (Benz, 2011). Die Schulungen sind geeignet die psychosoziale Belastung der betroffenen Patienten und deren Kinder zu reduzieren sowie deren Lebensqualität zu erhöhen (Promotion F. Kusser 2011). Es existieren Module für die folgenden Altersgruppen: < 6 Jahre (reine Elternschulung), 6-12 Jahre, 13-18 Jahre (inklusive Module zur Transition).

Auch bei chronisch-rezidivierendem Verlauf sistiert die Erkrankung meist nach der Pubertät. Die Anzahl der Patienten, die auch im Erwachsenenalter an Rezidiven erkrankt, variiert in der Literatur zwischen 10-42 % (Fakhouri et al., 2003; Rüth et al., 2005; Skrzypczyk et al., 2014; Korsgaard et al., 2019). Risikofaktoren für Rezidive im Erwachsenenalter sind hohe Anzahl von Rezidiven im Kindesalter sowie der Einsatz alternativer immunsuppressiver Therapien (Fakhouri et al., 2003; Rüth et al., 2005; Skrzypczyk et al., 2014; Korsgaard et al., 2019).

Der Transitionsprozess, der mit dem Transfer in internistische Nephrologien abgeschlossen wird, sollte daher früh begonnen werden, im idealen Fall inklusive Familienschulungen in verschiedenen Altersstufen, zumal in der Jugendlichenschulung Module zur Transition beinhaltet sind.

Da nach Erkrankung an einem NS im Kindesalter auch ohne Rezidive nach der Pubertät ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung im Erwachsenenalter besteht (Calderon_Margalit, 2019), ist eine regelmäßige Untersuchung beim internistischen Nephrologen zu empfehlen.

5.1.7 Weitere Komplikationen

Weitere Komplikationen des NS sind: Anämie, Hypothyreose (bedingt durch renalen Verlust von thyroxinbindendem Globulin; bei normalen T₃- und T₄- Konzentrationen gelten die Kinder als euthyreot), Vitamin D-Mangel (bedingt durch renalen Verlust von Vitamin D-bindendem Globulin), hypovolämischer Schock und Invagination.

6. Abschließende Bemerkungen

Die frühzeitige Anbindung von Patienten mit einem NS an eine Praxis oder Klinik mit kindernephrologischem Schwerpunkt sollte erwogen werden, da mehr als die Hälfte von ihnen einen komplizierten Verlauf erleben, aber auch um ihnen die Möglichkeit zu geben an einer Therapiestudie teilzunehmen. So führt die GPN aktuell eine multizentrische Studie zur Initialtherapie des iNS durch, die die Wirksamkeit einer verminderten Steroidexposition in der Initialtherapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms im Kindesalter untersucht (Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil vs. prednisone: A randomized, controlled, multicenter study (INTENT Study), EudraCT No.: 2014-001991-76).

Patienten mit einem FRNS oder SDNS sowie steroidresistenten NS sollten wegen der Indikationsstellung für steroidsparende bzw. remissionserhaltende Therapien und zu deren Überwachung von spezialisierten Einrichtungen mit kindernephrologischem Schwerpunkt 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 langfristige Organschäden zu vermeiden.

Eine große, populationsbasierte Langzeitstudie aus Israel hat kürzlich gezeigt, dass eine klinisch evidente Nierenerkrankung im Kindesalter mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine terminale Nierenfunktionseinschränkung im Erwachsenenalter assoziiert war (Calderon-Megalit, 2019). Vor diesem Hintergrund erscheint es folgerichtig, dass alle Kinder und Jugendlichen mit einem NS in eine langfristige (kinder-)nephrologische Betreuung gebracht werden.

Der Hinweis auf lokale oder nationale Selbsthilfegruppen sollte erwogen werden. Informationen können z.B. unter www.bundesverband-niere.de gefunden werden.

Referenzen