

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

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

Beteiligte Fachgesellschaften:

Federführend: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN).

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

Kurzversion

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. 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 primäre (idiopathische (iNS), genetische) und sekundäre Formen des NS. Sekundäre und genetische Formen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

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 ≥ 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 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)	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, Differentialblutbild, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C, Protein, Albumin, Elektrophorese, Leberenzyme, Triglyzeride, Cholesterin, venöse Blutgasanalyse incl. ionisiertem Ca²⁺.

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 (-> Leitlinie „Steroidresistentes nephrotisches Syndrom im Kindesalter – Diagnostik und Therapie“).

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)

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).

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).

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 Risiko für eine Steroid-Toxizität ergibt sich jedoch die Indikationsstellung für steroidsparende Therapieformen (s.u.) für diese Patienten.

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

Für alle steroidsparenden Medikamente gilt das Prinzip des *primum nihil nocere*; sie sollten den Patienten vorbehalten werden, die steroidassoziierte Nebenwirkungen entwickelt haben. 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.

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 Blutspiegeln	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 Blutspiegeln	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 Einzeldosis	Potentiell fatale Infektionen, Neutropenie, Abfall von IgG und IgM, Hautreaktionen, Zytokin-Freisetzung-Syndrom, 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

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 nephrotischem Syndrom (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 Bluttalspiegel reduziert werden.

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 Beobachtungsstudie. 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.

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

Ein therapeutisches Drug-Monitoring 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: $eMPA-AUC_{0-12} = 8.70 + 4.63 \cdot C_0 + 1.90 \cdot C_1 + 1.52 \cdot C_2$.

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.

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.

4.2.7 Rituximab

Wir schlagen die Gabe von Rituximab nur bei Patienten mit kompliziertem Verlauf des steroidsensiblen iNS 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.

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)

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 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 0,5-1 g/kg als Albumin 20% über 1-2 Stunden) gegeben werden; anschließend wird Furosemid intravenös verabreicht.

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).

5.1.1 Thromboembolien

Das Risiko für Thromboembolien ist bei Kindern mit NS deutlich erhöht. Die Inzidenz wird mit ca. 2–5% angegeben, bei kompliziertem NS auch höher. Die Kombination zahlreicher Faktoren wird hierfür verantwortlich gemacht.

Eine zugrundeliegende angeborene Thrombophilie erhöht das Risiko deutlich, weswegen ein gezieltes Thrombophiliescreening nach Auftreten von thromboembolischen Komplikationen 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.

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 oft sehr 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*. 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 NS sollten sequentiell mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff sowie mit dem 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff und jährlich gegen Influenza geimpft werden.

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 Impfkommission 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 N, Assmus F, Arendt G, et al.

(2019)). Impfen bei Immundefizienz Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsbl* 62, 494–515).

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 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.

5.1.6 Psychosoziale Aspekte und Transition

Grundsätzlich sollte eine uneingeschränkte Teilnahme betroffener Kinder am schulischen sowie außerschulischen Leben angestrebt werden.

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.

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 nephrotischem Syndrom und deren Familienangehörigen alltagsrelevantes Wissen vermittelt sowie Hilfen beim Umgang mit der Erkrankung aufgezeigt.

Der Transitionsprozess, der mit dem Transfer in internistische Nephrologien abgeschlossen wird, sollte 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 Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung im Erwachsenenalter besteht, 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.

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

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	07/2016
Überarbeitung von:	06/2020
Nächste Überprüfung geplant:	06/2023

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

17.04.2023: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.05.2025