

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

AWMF Register-Nr. 166-001, Version 3.0, Stand 03/2026

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, Bundesverband Niere e.V.

1. Definition und Abgrenzung

Das nephrotische Syndrom (NS) im Kindesalter ist definiert als der Nachweis einer „großen“ Proteinurie ($\geq 40 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF)/h bzw. $\geq 1 \text{ g/m}^2$ KOF/Tag) und Hypalbuminämie ($\leq 25 \text{ g/L}$ nach der Definition der International Study of Kidney Disease in Children [ISKDC] 1981, $< 30 \text{ g/L}$ nach der Definition der International Pediatric Nephrology Association [IPNA] 2023 und nach dieser Leitlinie). 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; ICD-11-Code: GB41) 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 disease, MCD) in der Nierenbiopsie. In 90% der Fälle sprechen die betroffenen Patienten auf Glukokortikoide (hier auch verkürzt als

Steroide bezeichnet) innerhalb einer 4-wöchigen Therapie 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 etwa 75% der Patienten im Verlauf zu Rezidiven (Benz et al., 2026; Trautmann et al., 2023). Diese können selten (infrequent relapser, bei ca. 30% der Betroffenen) oder häufig auftreten (frequent relapser (frequently relapsing nephrotic syndrome), FRNS) oder steroidabhängig (steroid dependent nephrotic syndrome, SDNS), bei ca. 30-50% der Betroffenen) oder von einer späteren Steroidresistenz (steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS) gefolgt sein (bis zu 15% der Betroffenen) (1981b; Akchurin & Kaskel, 2013, Vivarelli et al., 2023). Hiervon abzugrenzen und nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind hereditäre Fälle des nephrotischen Syndroms, insbesondere mit Manifestationsalter in den ersten 3 Lebensmonaten (kongenitales nephrotisches Syndrom, CNS) und im 4.-12. Lebensmonat (infantiles nephrotisches Syndrom), die häufig genetisch bedingte Veränderungen podozytärer Proteine aufweisen und in der Regel mit einer Steroidresistenz assoziiert sind. Ebenfalls nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind die primär steroidresistenten Formen des nephrotischen Syndroms im Kindesalter.

Beim iNS im Kindesalter wird bei typischem Manifestationsalter und fehlenden Hinweisen auf sekundäre Formen eines nephrotischen Syndroms 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 oder Prednisolon hat sich als wichtiger diagnostischer und prognostischer Marker erwiesen (1981a; Noone et al., 2018). Ausgehend von einer Dosierungsempfehlung der ISKDC von 60 mg Prednison/m²/Tag, entsprechend ca. 2 mg Prednison/kg Körpergewicht (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 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 Glukokortikoiden. 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 Anpassung an die systematischen Cochrane Reviews zum Thema SSNS sowie den Leitlinien der KDIGO Arbeitsgruppe (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) und der IPNA. Das aktuelle Cochrane-Review finden sich online unter DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub7 (Hahn et al., 2024). Die KDIGO Arbeitsgruppe hat ihre Leitlinien publiziert (KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:S1-S276 sowie KDIGO 2025 Clinical practice guideline for the management of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 107 (Suppl 5S):S241-S289). 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) (Larkins et al., 2015) sowie in den Empfehlungen der International Pediatric Nephrology Association (IPNA) (Trautmann et al., 2023)

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
Nephrotisches Syndrom	Proteinurie $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($\geq 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$) oder Albumin-Teststreifen im Morgenurin $\geq 300 \text{ mg/dL}$ (+++) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder uProtein/uKreatinin (UPCR) $\geq 2 \text{ g/g}$ (uAlb/Krea (UACR) $\geq 1,4 \text{ g/g}$ (Weaver et al., 2020)) und entweder Hypalbuminämie (Serumalbumin $< 30 \text{ g/L}$) oder Ödeme, wenn keine Bestimmung des Serumalbumins verfügbar ist
Remission (Response)	Proteinurie $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ oder Albumin-Teststreifen im Morgenurin negativ oder Spur positiv an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder UPCR $\leq 0,2 \text{ g/g}$, UACR $< 0,14 \text{ g/g}$
Teilremission	uPCR $< 2 \text{ g/g}$ und $> 0,2 \text{ g/g}$ (UACR $< 1,4 \text{ g/g}$ und $> 0,14 \text{ g/g}$) und Serumalbumin $\geq 30 \text{ g/L}$
Rezidiv (Relapse)	Wiederauftreten der Proteinurie $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($\geq 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$) oder Albumin-Teststreifen im Morgenurin $\geq 300 \text{ mg/dL}$ (+++) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder UPCR $> 2 \text{ g/g}$ (UACR $> 1,4 \text{ g/g}$)
Primär steroidsensibles NS (SSNS) (initial responder)	Remission unter einer Therapie mit Prednison oder Prednisolon $60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ innerhalb von 4 Wochen
Primär steroidresistentes NS (SRNS) (initial non-responder)	Keine Remission nach einer Therapie mit Prednison oder Prednisolon $60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ über 4 Wochen

Sekundär steroidresistentes NS	Ursprünglich steroidsensibles NS, bei späteren Rezidiven jedoch kein Ansprechen auf eine Standard-Rezidivtherapie mit Prednison oder Prednisolon (60 mg/m ² /Tag) über maximal 4 Wochen
Seltene Rezidive (infrequently relapsing nephrotic syndrome, IRNS)	Steroidsensibles NS mit < 2 Rezidiven innerhalb von 6 Monaten nach Erreichen einer vollständigen Remission nach der ersten Episode des NS oder weniger als 3 Rezidive in einem beliebigen nachfolgenden 12-Monats-Zeitraum
Häufige Rezidive (frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)	Steroidsensibles NS mit ≥ 2 Rezidiven in den ersten 6 Monaten nach der Remission der ersten Episode oder ≥ 3 Rezidive in einem beliebigen Zeitraum von 12 Monaten
Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)	Steroidsensibles NS, das während der empfohlenen Prednison- oder Prednisolon-Therapie bei Manifestation des NS oder bei einem Rezidiv oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Prednisolon 2 aufeinanderfolgende Rezidive erleidet

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 möglicherweise vorhandenem Aszites oder Pleuraergüssen), Einschätzung der Vitalparameter einschließlich des Blutdrucks. Um eine Überdosierung der Glukokortikoidtherapie zu vermeiden, wird -wenn bekannt- für die Dosisberechnung das Gewicht vor Erkrankungsbeginn verwendet (Trautmann et al., 2023).

Hinweise für Hypervolämie: Warme Peripherie, gefüllte Jugularvene

Hinweise für Hypovolämie: Kühle Peripherie, verzögerte Rekapillarisationszeit (> 2-3 Sekunden), Tachykardie

Hinweisend für eine (hereditäre) syndromale Erkrankung oder Systemerkrankung können extrarenale Symptome sein. Beispielhaft seien Genitalfehlbildungen, Kleinwuchs, Mikrokorie, Kolobom, auffällige Nagelmorphologie, Epidermolyse, Innenohrschwerhörigkeit und zerebrale Krampfanfälle genannt. Bei Vorliegen solcher Symptome sollte eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen, um eine genetisch bedingte Ursache des NS zu detektieren. Die Familienanamnese kann hierzu wertvolle Hinweise liefern.

Zu den atypischen Merkmalen, die auf sekundäre Formen des nephrotischen Syndroms (Glomerulonephritis) hinweisen, zählen Makrohämaturie, erniedrigte Serum-Konzentration von Komplement C3, nicht-Hypovolämie-bedingtes akutes Nierenversagen, anhaltende arterielle Hypertonie, Arthritis/Arthralgien und/oder Hautausschlag (Purpura).

Das iNS im Kindesalter kann mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen einhergehen; diese können in zwei Gruppen unterteilt werden: Komplikationen in der akuten Phase der 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 Manifestation 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 Cushing-Syndrom, Adipositas, vermindertem Körperwachstum, verminderter Knochenmineralisation, aseptischer Knochennekrose, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie, Anämie und psychischen Störungen (Depression, Aggressivität). Jedoch auch die zur Vermeidung der Glukokortikoidnebenwirkungen eingesetzten, in diesem Zusammenhang 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; Samuel et al., 2017).

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 $> 80\%$, Serumalbumin-Konzentration $< 30 \text{ g/L}$). 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 (UPCR: Konzentration von Protein und Kreatinin im Urin in g/g), Urin-Albumin/Kreatinin-Quotient (UACR) 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, Leberenzyme, Triglyzeride, Cholesterin, venöse Blutgasanalyse incl. ionisiertem Ca^{2+} .

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

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

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); zukünftig ggf. anti-Nephrin-Antikörper.

Indikationen für ein Thrombophilie Screening sind persistierende Hypalbuminämie, thromboembolische Komplikationen (aktuell oder in der Vergangenheit) und positive Familienanamnese im Hinblick auf venöse und arterielle Gefäßverschlüsse bei erstgradigen Verwandten.

Eine genetische Diagnostik ist indiziert bei steroidresistentem Verlauf oder Hinweisen auf eine syndromale Erkrankung.

Zwei bisher publizierte Studien zeigten, dass Autoantikörper gegen Nephrin ursächlich an der Entwicklung des iNS beteiligt sein könnten (Watts et al., 2022; Hengel et al., 2024). Sie tragen mit diesem neuartigen Konzept einer autoimmunen Ätiologie möglicherweise zum pathophysiologischen Verständnis des iNS bei. In diesen Studien wurden Anti-Nephrin-Antikörper bei 30-50 % der Patienten mit minimalen

Veränderungen in der Nierenbiopsie (minimal change nephropathy) oder iNS nachgewiesen in Korrelation zur Krankheitsaktivität. Der laboranalytische Nachweis dieser anti-Nephrin-Antikörper ist komplex, ein verlässliches und skalierbares Testverfahren ist noch nicht verfügbar (Hengel, 2025). Der Nachweis von Anti-Nephrin-Antikörpern mag jedoch zukünftig als nicht-invasiver Biomarker von Bedeutung sein, nicht nur für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und der Prognose des idiopathischen nephrotischen Syndroms, sondern auch für künftige diagnostische und therapeutische Strategien (z. B. B-Zell-Depletion).

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-Aufnahme (p.a.-Projektion) nur bei Symptomen sowie bei Verdacht auf Lymphom (sehr selten assoziiert mit sekundärem NS). Zur Fragestellung Pleuraerguss ist die Sonographie Methode der Wahl.

Nierenbiopsie: Zunächst nicht indiziert bei typischem Manifestationsalter und klinischen Symptomen des iNS und charakteristischem Verlauf mit Ansprechen auf Glukokortikoide. Indiziert bei Alter > 10-12 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 (Tabelle 2, nach Benz, 2015).

Tabelle 2: Mögliche Ursachen für ein sekundäres nephrotisches Syndrom

Immunologische Systemerkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes (SLE), IgA-Vaskulitis-Nephritis (ehemals Purpura Schönlein-Henoch (PSH)), IgA-Nephropathie, Granulomatose mit Polyangiitis, Panarteriitis nodosa, Goodpasture-Syndrom, rheumatisches Fieber, Sarkoidose u.a.
Infektionen	Chronische Bakteriämie (z.B. bei Endocarditis lenta, bei Fremdkörperinfektionen), Hepatitis B und C, Infektionen mit Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Human Immunodeficiency Virus (HIV), Malaria, Schistosomiasis u.a.
Malignome	Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom u.a.
Hämodynamisch	Nierenvenenthrombose, Herzinsuffizienz, Sichelzellanämie u.a.
Medikamente und Toxine	D-Penicillamin, Gold, Quecksilber u.a.

Entbehrliche Diagnostik: Nuklearmedizinische Verfahren, Computertomographie, Kernspintomographie, i.v.-Urogramm

Empfehlung: Für die Diagnose einer Manifestation des nephrotischen Syndroms ist die quantitative Bestimmung des Eiweiß- und/oder Albumin-Kreatininquotienten aus einer Spontanurinprobe (möglichst erster oder zweiter Morgenurin) oder aus einem 24-Stunden Sammelurin notwendig. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Empfehlung: Eine Nierenbiopsie ist bei typischem Manifestationsalter des iNS und fehlenden Zeichen für ein sekundäres NS und charakteristischem Verlauf mit Ansprechen auf Glukokortikoide nicht indiziert. ↑↑

Konsensusstärke 100%

3. Therapie der Manifestation eines iNS

Empfehlung: Die Behandlung der Manifestation eines iNS soll mit Prednisolon in einer Dosierung von 60 mg/m²/d p.o. (Einzeldosis, maximal 60 mg/Tag) bis zum Erreichen der Remission erfolgen. Im Anschluss soll MMF in einer Dosis von 1200 mg/m²/Tag in zwei gleichen Einzeldosen alle 12 Stunden bis zu einer Gesamttherapiedauer von 12 Wochen verabreicht werden. Prednisolon soll überlappend für 14 Tage in einer Dosierung von 40 mg/m²/48 h p.o. (Einzeldosis, maximal 40 mg) verabreicht werden und dann beendet werden.

Alternativ soll die Behandlung der Manifestation eines iNS mit Prednisolon in der Dosierung von 60 mg/m²/d p.o. (in einer Einzeldosis, maximal 60 mg/d p.o.) für 4 Wochen, gefolgt von der alternierenden Gabe von Prednisolon in der Dosierung von 40 mg/m²/48 h p.o. (in einer Einzeldosis, maximal 40 mg/48 h p.o.) für weitere 4 Wochen erfolgen. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Zur Behandlung der Manifestation eines iNS im Kindesalter hat sich die Behandlung mit Glukokortikoiden (in der Regel Prednisolon) etabliert, die nach einem einheitlichen Schema durchgeführt werden sollte, um das iNS nach dem Ansprechen auf diese Therapie zu klassifizieren (s. Tabelle 1). Es wird darauf hingewiesen, dass MMF zur Therapie des iNS nicht zugelassen ist.

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 einer Übersichtsarbeit 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 Standardtherapie mit Steroiden, auf empirischer Basis von der ISKDC in den 1970er Jahren entwickelt (Arneil, 1971) und später von der APN modifiziert (1979a), sah bereits 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 wurden 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.*, 2024) wurde die Evidenz dieser Studien folgendermaßen bewertet:

Drei Monate oder länger im Vergleich zu zwei Monaten Prednisolon-Therapie der ersten Episode eines SSNS

- Eine Therapie über drei Monate oder länger hat wahrscheinlich wenig oder gar keinen Einfluss auf die Anzahl der Kinder mit häufigen Rezidiven nach 12 bis 24 Monaten im Vergleich zu einer zweimonatigen Therapie (Analyse 1.1: RR 0,86, 95% KI 0,71 bis 1,06; 976 Kinder, 8 Studien; I² = 33%; moderate Evidenzstärke).

- Eine Therapie über drei Monate oder länger kann die Anzahl der Kinder, die innerhalb von 12 bis 24 Monaten ein Rezidiv erleiden, verringern (Analyse 1.2: RR 0,80, 95% KI 0,68 bis 0,96; 1279 Kinder, 12 Studien; I² = 70%; geringe Evidenzstärke)

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) 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 Manifestation eines SSNS wenig für eine Therapiedauer mit Prednison von länger als 8-12 Wochen, und die Toxizität der verlängerten Glukokortikoidexposition wäre nicht zu rechtfertigen.

Die KDIGO-Empfehlungen von 2021 und 2025 führen aus:

- Da die Remissionsdauer bei Initialtherapie mit einer einzigen Tagesdosis Prednisolon (im Vergleich zu einer Aufteilung der täglichen Dosis in Einzelgaben) nicht signifikant verschieden war, empfehlen die KDIGO-Autoren und IPNA-Autoren die Gabe von Prednisolon als Einzeldosis. Die in Deutschland über lange Zeit etablierte Aufteilung der Tagesdosis in 3 Einzelgaben soll aus Gründen der Adhärenz nicht mehr propagiert werden. Die tägliche Prednisolongabe wird für die Dauer von 4-6 Wochen empfohlen, gefolgt von einer alternierenden Gabe ebenfalls über 4-6 Wochen.

- Als Dosierung wird empfohlen: Bei täglicher Gabe 60 mg/m²/d, bei alternierender Gabe 40 mg/m²/48 h. Die deutschen Empfehlungen sind identisch, wobei eine Begrenzung der Höchstdosis auf 60 mg (tägliche Gabe) bzw. 50 mg (alternierende Gabe) von KDIGO empfohlen wird.

Gegenwärtige Bestrebungen zielen zur Reduktion der Toxizität auf eine weitere Reduktion der kumulativen Steroiddosis. In dieser deutschen Leitlinie wird daher entsprechend der IPNA-Empfehlung eine Höchstdosis von 60 mg/d (tägliche Gabe) sowie 40 mg/48 h (alternierende Gabe) empfohlen. Zudem haben die Autoren dieser Leitlinie entschieden, als Prednisolon-basiertes Behandlungsregime der Manifestation das „4 + 4“ Regime (d.h. 4 Wochen tägliche Glukokortikoidgabe gefolgt von 4 Wochen alternierender Glukokortikoidgabe) zu empfehlen, um eine vergleichbare Reduktion der kumulativen Glukokortikoidexposition zu gewährleisten wie das MMF-basierte Behandlungsprotokoll sie zeigt. Das scheint insbesondere auch dadurch gerechtfertigt zu sein, dass die Dauer und Gesamtdosis der initialen Glukokortikoidtherapie keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung (jenseits des ersten Jahres) zu haben scheinen (s.u.) (Hoyer, 2015).

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 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.

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.

KDIGO 2021, KDIGO 2025, Cochrane 2024 und die IPNA-Empfehlungen kommen zu dem Schluss, dass Kinder, die zum ersten Mal an einem nephrotischen Syndrom erkranken, nur zwei bis drei Monate lang Prednison einnehmen sollen, da eine längere Einnahme das Risiko einer erneuten Episode oder das Risiko, dass das Kind häufige Rezidive hat, nicht verringert. KDIGO 2012 und 2025 weisen darauf hin, dass eine

Verlängerung der Glukokortikoidbehandlung über 12 Wochen hinaus das Risiko von Nebenwirkungen erhöht, ohne dass dadurch das Risiko eines Rezidivs in den folgenden Jahren verringert wird.

Die Studie von Ehrich et al. (1993) kam zu dem Schluss, dass ein „6+6“-Ansatz einem „4+4“-Ansatz vorzuziehen ist, da er mit einer geringeren Rezidivrate und einem kleineren Anteil von Kindern mit häufigen Rezidiven verbunden ist. Diese Ergebnisse wurden von Moundekhel et al. (2012) bestätigt, die ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass das „6+6“-Protokoll dem „4+4“-Protokoll bzgl. der Vermeidung weiterer Rezidive überlegen ist. Allerdings wurde in der Cochrane-Übersichtsarbeit von Hahn et al. (2024) festgestellt, dass diese Studie in mehreren Bereichen ein hohes Risiko für Verzerrungen aufweist.

In Europa besteht eine erhebliche Variabilität der initialen Behandlungsansätze für das idiopathische nephrotische Syndrom (Deschenes *et al.*, 2017). Bemerkenswert ist, dass in der Umfrage von Deschenes et al. aus dem Jahr 2017 nur 2 von 29 Protokollen dem „4+4“-Ansatz folgten, während 7 von 29 Protokollen dem „6+6“-Ansatz folgten; beide wurden kürzlich in der Cochrane-Übersichtsarbeit von Hahn et al. (2024) als gleichwertig eingestuft. Zwei aktuelle Berichte über 8- bzw. 12-wöchige Glukokortikoid-Behandlungsschemata zur Erstbehandlung des idiopathischen nephrotischen Syndroms stellten jedoch die Gleichwertigkeit dieser beiden Schemata und damit die Schlussfolgerungen der Cochrane-Übersichtsarbeit infrage (Hahn *et al.*, 2024). Schijvens et al. (2021) führten eine Metaanalyse auf der Grundlage individueller Patientendaten durch und kamen zu dem Schluss, dass die 8-Wochen-Therapie weniger wirksam war als die 12-Wochen-Therapie, mit einer kürzeren medianen Zeit bis zum Rezidiv und einer um 51% höheren Rezidivrate während der gesamten Nachbeobachtungszeit. In ähnlicher Weise berichtete eine retrospektive Single-Center-Studie von Lucchetti et al. (2023) über eine geringere Rate an rezidivfreien Patienten nach 6 und 12 Monaten unter den mit einer 8-wöchigen Prednison-Therapie behandelten Patienten, obwohl nach 24 Monaten kein Unterschied festgestellt wurde. Bemerkenswert ist, dass keine der beiden Studien Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung häufiger Rezidive bei der letzten Nachuntersuchung zeigte. Wichtig ist, dass sich beide Berichte auf Patienten europäischer Abstammung beschränkten. Da die Inzidenz des idiopathischen nephrotischen Syndroms bei asiatischen im Vergleich zu europäischen Kindern höher ist mit weniger kompliziertem Krankheitsverlauf (Banh *et al.*, 2016), sollten die Ergebnisse bei nicht-europäischen Populationen mit Vorsicht adoptiert werden (Schijvens *et al.*, 2021).

IPNA und KDIGO 2025 beschreiben für Patienten, die nach vier Wochen Prednisolontherapie nur eine Teilremission erreicht haben, einen Zeitraum von weiteren zwei Wochen, in dem das Ansprechen auf weitere orale Prednisolontherapie und/oder parenteralen Methylprednisolon-Pulsen und paralleler Inhibition des Renin-Angiotensinsystems beurteilt wird (Bestätigungszeitraum). Ein Patient, der nach sechs Wochen keine vollständige Remission erreicht, obwohl er nach vier Wochen eine Teilremission erzielt hat, wird als steroidresistent definiert.

Die erste prospektive, randomisierte Studie, die eine steroidsparende Alternativmedikation für die initiale Behandlung des iNS untersucht hat (INTENT-Studie), kam zu dem Schluss, dass die Substitution von Prednison durch Mycophenolatmofetil (MMF) nach Erreichen der durch Prednison induzierten Remission bei einer Gesamttherapiedauer von 12 Wochen der 12-wöchigen Standardtherapie mit Prednison weder hinsichtlich des Anteils von Patienten, die ein Rezidiv erlitten noch des Anteils der Patienten, die häufige Rezidive erlitten, unterlegen war (Benz M et al, 2026). Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen wie psychische Störungen (Depression, Aggressivität), Hypertrichose, cushingoides Erscheinungsbild und arterielle Hypertension waren jedoch in der MMF-Gruppe (kumulative Prednisondosis nach 27 Monaten 4605 mg/m² Körperoberfläche (KOF)) auch 27 Monate nach der Manifestation seltener als in der Prednisongruppe (kumulative Prednisondosis nach 27 Monaten 6586 mg/m² KOF). Möglicherweise profitieren Kinder, die bereits vor Erreichen der Remission ausgeprägte Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen aufweisen, besonders von der steroidsparenden Therapie mit MMF.

Insgesamt wurden 269 von 272 randomisierten Kindern in die modifizierte Intent-to-treat-Gruppe aufgenommen (n=134 in der MMF-Gruppe, n=135 in der Prednison-Gruppe; medianes Alter: 4,0 Jahre [Interquartilsbereich: 2,0–5,0]; 96 [35,7%] weiblich und 173 [64,3%] männlich). MMF war Prednison hinsichtlich des primären Endpunkts (Auftreten eines behandelten Rezidivs) nicht unterlegen (n=106 (79,1%) vs. n=101 (74,8%); Differenz 4,3% [90%-Konfidenzintervall -4,2% bis 12,7%]; p = 0,019). Dieses Ergebnis war in einer post-hoc Analyse bei Kindern ≥ 7 Jahren und Jungen weniger stark ausgeprägt. Der Anteil der Patienten mit häufigen Rezidiven war in der MMF- und der Prednison-Gruppe vergleichbar (n=57 (45,6%) vs. n=52 (43,0%)). In der MMF-Gruppe wurden weniger glukokortikoidbedingte Nebenwirkungen beobachtet, darunter niedrigerer Blutdruck, niedrigerer Body-Mass-Index und weniger psychische Auffälligkeiten. In der MMF-Gruppe entwickelten mehr Patienten Infektionen und mindestens eine gastrointestinale Störung. Unter der empfohlenen MMF-Dosis von 1200 mg/m²/Tag in zwei gleichen Dosen alle 12 Stunden wiesen über 80% der Patienten eine ausreichende MPA-Exposition auf (MPA-eAUC > 50 mg x h/L (Benz *et al.*, 2026),

so dass in der Primärtherapie ein therapeutisches Drug-Monitoring zur Überprüfung einer ausreichenden Exposition nicht notwendig zu sein scheint.

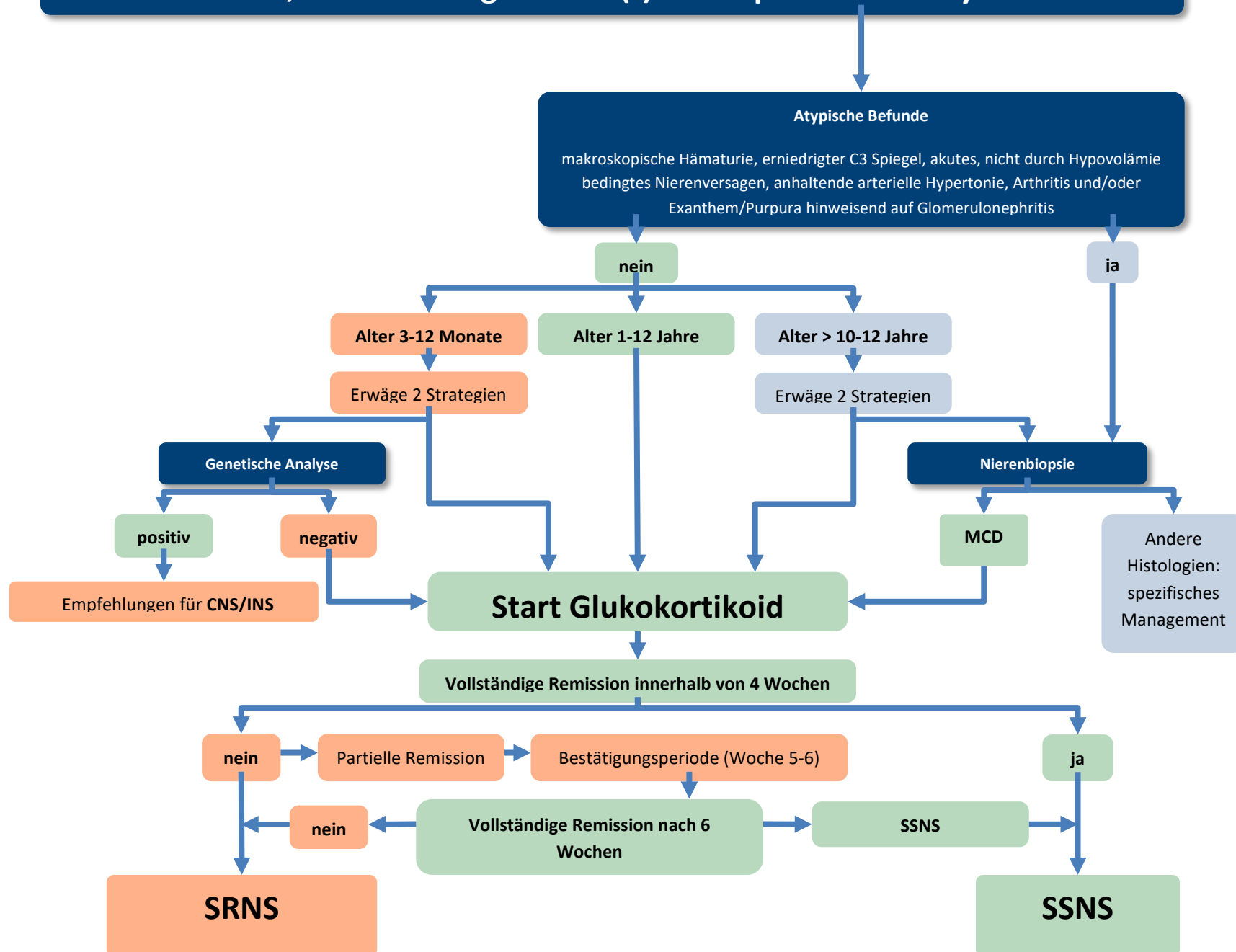
Ein „Ausschleichen“ der Steroide am Ende der empfohlenen alternierenden Therapie ist nicht erforderlich. Allerdings birgt eine supraphysiologische Glukokortikoidtherapie, wie sie beim iNS durchgeführt wird, die seltene Gefahr einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse mit passagerer zentraler Nebenniereninsuffizienz nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie. 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 sind: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwäche, Müdigkeit, Myalgie, Arthralgie, Gewichtsverlust, Hypotonie, Somnolenz und Depression. Zeichen einer akuten Nebennierenkrise können sein: Erbrechen, Durchfall, Fieber, akute Dehydratation, Hypotonie, Hypoglykämie, Schock und Koma. Insbesondere bei Infektionen und Fieber sollte in den ersten 8 (-12) Wochen nach Beendigung der Steroidtherapie auf Zeichen einer zentralen Nebenniereninsuffizienz geachtet werden und ggf. eine Substitution mit Hydrocortison in „Stressdosis“ von 30 - 45 mg/m² KOF pro Tag in 3 ED erwogen werden. Bei Anhalt für eine akute Nebenniereninsuffizienz soll eine hochdosierte i.v. Hydrocortisontherapie (unter regelmäßigen Elektrolytkontrollen) erfolgen.

Die Abbildung 1 fasst das Management bei Manifestation eines nephrotischen Syndroms zusammen.

Abbildung 1: Algorithmus für das initiale Management eines nephrotischen Syndroms im Kindesalter (mod. S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN))

CNS: Kongenitales nephrotisches Syndrom; DMS: Diffuse mesangiale Sklerose; FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose; MCD: Minimale Glomerulusveränderungen (Minimal Change Disease); NS: Nephrotisches Syndrom; SRNS: Steroidresistentes nephrotisches Syndrom; SSNS: Steroidsensibles nephrotisches Syndrom

Kleinkind, Kind oder Jugendliche(r) mit nephrotischem Syndrom



4. Therapie von Rezidiven

4.1 Seltene Rezidive (infrequent relapser)

Empfehlung: Wir empfehlen, dass Kinder und Jugendliche mit seltenen Rezidiven eines steroidsensiblen NS (SSNS) mit Prednisolon in der Dosierung von 60 mg/m²/d (in einer Einzeldosis, maximal 60 mg/d) behandelt werden, bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eiweißfrei ist. Anschließend wird die Prednisolontherapie über 4 Wochen mit 40 mg/m²/48 h (in einer Einzeldosis, max. 40 mg) fortgeführt. ↑↑

Konsensusstärke 100%

In der ISKDC Studie (1979) an Kindern mit SSNS wurde gezeigt, dass nach Eintritt einer Remission eine alternierende Therapie (Prednison-Gabe jeden 2. Tag) des Rezidivs über 4 Wochen hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiven in den folgenden 9 Monaten genauso effektiv war 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 gering vorhandenen Evidenz (ISKDC 1979) darf die Empfehlung als unproblematisch gelten, da die Behandlung von kurzer Dauer ist und eine dauerhafte Steroidtoxizität in der Regel unter dieser Dosierung nicht auftritt. Falls es zur Entwicklung von häufigen Rezidiven (FRNS) oder von Steroidabhängigkeit (SDNS) kommt, sollte jedoch zu alternativen, steroidsparenden Therapiemaßnahmen übergegangen werden (s.u.).

Bei 23% der Rezidive von Kindern mit häufig rezidivierendem NS und bei 10% derjenigen mit Steroidabhängigkeit kann eine Spontanremission der Proteinurie ohne Steroidtherapie auftreten, insbesondere bei Infektions-getriggerten Rezidiven. Es ist daher bei infektionsassoziierten Rezidiven im Einzelfall gerechtfertigt, zunächst in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik für ca. 7-10 Tage auf Glukokortikoide zu verzichten. Bei starker Proteinurie (Albumin-Teststreifen ++++ über wenige (z.B. 2-5 Tage) oder zunehmenden Ödemen und deutlichem Gewichtsanstieg (>1 kg oder >5% über dem Ausgangsgewicht) sollte ohne Verzögerung die Rezidivtherapie mit Prednisolon begonnen werden.

Inwieweit die Reduktion der Dauer der alternierenden Prednison-Gabe von 4 auf 2 Wochen ohne Einschränkung der Wirksamkeit möglich ist, wurde prospektiv untersucht (RESTERN-Study, EudraCT no 2016- 002430-76; Schijvens *et al.*, 2017), jedoch bisher nicht publiziert. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie wurde untersucht, ob eine Verkürzung der Dauer der alternierenden Prednisolon-Rezidivtherapie auf zwei Wochen nach Remission der Standardtherapiedauer von vier Wochen nicht unterlegen ist (Kainth *et al.*, 2021). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv, die Entwicklung von FRNS oder SDNS und die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich. Die kumulative Prednisolon-Dosis war in der Gruppe mit kurzer Behandlungsdauer geringer. Die Nichtunterlegenheit konnte mit dieser Studie allerdings nicht nachgewiesen werden.

Die italienische PROPINE-Studie (Prospective Randomized study to Optimize Prednisone therapy for relapses of Idiopathic NEphrotic syndrome in children) verglich eine kurze Behandlungsdauer (36 Tage) mit einer langen Behandlungsdauer (72 Tage) bei Rezidiven unter Verwendung derselben kumulativen Prednison-Dosis. Die Rezidivrate unterschied sich zwischen den Gruppen nach einer kurzen Beobachtungszeit nach 6 und 12 Monaten nicht. Auch hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Diese Studie zeigte, dass eine verlängerte Ausschleichphase von Prednison bei Patienten mit FRNS und SDNS keinen zusätzlichen Nutzen bei der Vorbeugung von Rezidiven im Vergleich zu einer kürzeren Behandlung ohne Ausschleichphase bot (Gargiulo *et al.*, 2021).

4.2 Therapie bei häufig rezidivierendem steroidsensiblen NS (frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS) und/oder bei steroidabhängigem nephrotischen Syndrom (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)

4.2.1 Therapie mit Glukokortikoiden

Empfehlung: Wir empfehlen, dass Kinder und Jugendliche mit häufigen Rezidiven eines steroidsensiblen NS (FRNS) oder mit Steroid-Abhängigkeit der Rezidive (SDNS) mit Prednisolon in der Dosierung von 60 mg/m²/d (in einer Einzeldosis, maximal 60 mg/d) behandelt werden, bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eiweißfrei ist. Anschließend wird die Prednisolontherapie über 4 Wochen mit 40 mg/m²/48 h (in einer Einzeldosis, max. 40 mg) fortgeführt. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Seitdem die APN 1981 (heute GPN) 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.

In einigen Ländern existieren 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 for 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 bzgl. der Prednison-Dosierung ungenau sind, kann dieses Vorgehen nur in Einzelfällen erwogen werden.

Da interkurrente Infektionen, insbesondere Atemwegsinfektionen, Rezidive des NS triggern können, wird eine kurzfristige Erhöhung der Steroiddosis während derartiger Infektionen praktiziert. Drei 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, bei Patienten mit alternierender Steroidtherapie für die Dauer einer interkurrenten Atemwegsinfektion auf eine tägliche Gabe umzustellen. Die Evidenzlage hierzu ist allerdings lückenhaft. Da eine Langzeit-Niedrigdosis-Therapie mit Steroiden in Deutschland selten praktiziert und von uns auch nicht empfohlen wird, ergibt sich eine entsprechende Indikation nur in Einzelfällen. Wir geben keine generelle Empfehlung für eine Erhöhung der Steroiddosis bei Atemwegsinfektionen.

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 im Einzelfall 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 kam es in 75% der Fälle mit oberen Luftwegsinfektionen nicht zu einem Rezidiv. Die prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte PREDNOS 2 Studie aus Großbritannien (365 Kinder mit SSNS, mit und ohne dauerhafte immunsuppressive Therapie) zeigte hinsichtlich der Anzahl der durch obere Luftwegsinfektionen ausgelösten Rezidive keine Unterschiede unter niedrig dosierter Prednisolontherapie (15 mg/m²/Tag) über 5 bis 7 Tage. (Webb *et al.*, 2014; Christian *et al.*, 2021).

4.2.2 Remissionserhaltende Therapie bei häufigen Rezidiven eines SSNS und/oder Steroidabhängigkeit

Tabelle 3: Steroidsparende alternative remissionserhaltende Therapie

	Indikation in der Fachinformation	Empfohlene Dosis	Unerwünschte Wirkung	Kontrolle	Therapiedauer	Vorteil/Indikation
Mycophenolatmofetil „Wir empfehlen“	off-label	1200 mg/m ² KO pro Tag in 2 ED p.o., im Verlauf ggf. Dosisanpassung nach Area under the concentration versus time curve (AUC)	Diarrhö und Erbrechen, Leukozytopenie, erhöhte Infektionsrate. Kontraindiziert in der Schwangerschaft	Blutbildkontrollen, Plasma- spiegel 12 Std. nach Einnahme, ggf. Bestimmung der Gesamtexposition (AUC) mit einer limited sampling strategy zur individuellen Dosisfindung	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit bei adäquater Exposition
Cyclosporin A „Wir empfehlen“	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 Bluttspiegel (initiale Maximaldosis 250 mg/Tag)	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertrichose Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Nausea und Erbrechen, Gingivahyperplasie	Bluttspiegel (initial 80-120 ng/mL später niedriger (50- 80 ng/mL)) Serumkreatinin	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit in der Langzeittherapie
Tacrolimus „Wir empfehlen“	off-label	0,1 - 0,15 mg/kg pro Tag in 2 ED p.o., im Verlauf Dosisanpassung nach Bluttspiegel (initiale Maximaldosis 10 mg/Tag)	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Nausea, Erbrechen	Bluttspiegel 3-5 (-8) ng/ml Serumkreatinin	1 - 4 Jahre	Gute Wirksamkeit in der Langzeittherapie, weniger kosmetische Nebenwirkungen (Gingivahyperplasie, Hypertrichose) als Cyclosporin A

Cyclophosphamid „Kann erwogen werden“	Bedrohlich verlaufende, „Autoimmunkrankheiten“, schwere, progrediente Formen von Lupus- Nephritis und Granulomatose mit Polyangiitis	2 – 3 mg/kg pro Tag in einer Dosis für 8-12 Wochen p.o., die maximale kumulative Dosis von 168 mg/kg sollte nicht überschritten werden	Myelosuppression, v.a. Leukozytopenie, hämorrhagische Zystitis	Blutbildkontrollen zunächst wöchentlich	8 - 12 Wochen	Kurze Therapiedauer, potentiell Induktion einer Dauerremission, bei fehlender Verfügbarkeit anderer Medikamente
Levamisol „Kann erwogen werden“	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 wöchentliche Blutbildkontrollen, dann in 4-12 wöchentlichen Abständen	1,5 - 2 Jahre	Wirksamkeit vor allem bei häufigen Rezidiven, weniger bei Steroidabhängigkeit
Rituximab „Wir empfehlen“	off-label	375 mg/m ² i.v. als Einmaldosis, maximale Einzeldosis 1000 mg	Potentiell fatale Infektionen, Neutropenie, Abfall von IgG und IgM, Hautreaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom, progrediente multifokale Leukenzephalopathie Infusionsreaktionen (siehe Prämedikation)	Blutbildkontrollen, Kontrolle der Immunglobuline G und M; Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii- Pneumonie mit Cotrimoxazol	Ggf. Wiederholung der Applikation im Verlauf (z.B. nach B-Zell- Monitoring)	Gute Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil in dieser Indikation noch unzulänglich dokumentiert. Empfohlen, wenn die übliche (orale) Therapie nicht ausreichend wirksam ist bzw. bei Non- Adhärenz.

Für alle steroidsparenden Medikamente gilt, keine nicht zu rechtfertigenden Risiken einzugehen (das Prinzip des *primum non nocere*); sie sollten sich auf Patienten beschränken, 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.

4.2.2.1 Mycophenolatmofetil (MMF)/ Mycophenolsäure (MPA)

Empfehlung: Wir empfehlen MMF in der Behandlung des häufig rezidivierenden und des steroidabhängigen nephrotischen Syndroms. ↑↑

Folgende MMF-Dosis mit begleitendem therapeutischen Drug-Monitoring wird empfohlen ↑:

- **1200 mg/m² KOF pro Tag in zwei Einzeldosen**
- **Beginn der Therapie bereits unter alternierender Steroidtherapie**
- **Zielbereich: MPA-AUC₀₋₁₂ > 50 mg x h/L**

Konsensusstärke 100%

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 höher 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 von > 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 niedrig 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 *et al.*, 2013).

Demnach ist MMF zwar in seiner Wirksamkeit dem CsA unterlegen, aber eine wertvolle therapeutische Alternative bei FRNS ohne das Risiko der Nephrotoxizität. Es muss jedoch wegen der variablen interindividuellen Pharmakokinetik auf eine ausreichend hohe MPA-Exposition geachtet werden. Dabei liegen die Zielspiegel für die MPA-Exposition unter Monotherapie mit MMF höher als für nierentransplantierte Patienten, die eine kombinierte immunsuppressive Therapie erhalten (Hackl *et al.*, 2015). Ein pharmakokinetisches 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: $eMPA-AUC_{0-12} = 8.70 + 4.63 \cdot C_0 + 1.90 \cdot C_1 + 1.52 \cdot C_2$ (Benz *et al.*, 2019).

Das pharmakokinetische Kurzprofil bei MMF-Therapie zur Expositionsbestimmung von MPA kann etwa zwei Wochen nach Beendigung einer Prednisolon-Therapie durchgeführt werden und wenn die Kinder sich in Remission befinden, um den Einfluss einer Glukokortikoidtherapie (Induktion der Glukoronidierung) sowie einer Hypalbuminämie auf den Metabolismus von MPA zu verhindern. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass auch das Monitoring von MPA-Konzentrationen unmittelbar vor der morgendlichen Einnahme (C0-Werte) auf Werte ≥ 3 mg/l zu einer längeren Zeit ohne Rezidiv geführt hat als kein Monitoring (*Morello et al*, 2025). Einschränkend für die Interpretation könnte sein, dass die Gruppe der Patienten, die ein Monitoring erfahren hat bis zum Start von MMF eine höhere Prednisondosis erhalten hatte, was womöglich auf eine höhere Erkrankungsschwere hinweist..

Sicherheitsaspekte der MMF-Therapie:

Therapiebegleitend soll 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 $< 4000/\mu\text{l}$ bzw. Neutropenie $< 1600/\mu\text{l}$ empfohlen. Bei einer Leukozytopenie $< 2000/\mu\text{l}$ bzw. einer Neutropenie $< 800/\mu\text{l}$ 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. Während bei nierentransplantierten Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Calcineurin-Inhibitoren eine Leukozytopenie sowie Diarrhoen als sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) berichten werden, treten diese Nebenwirkungen bei Patienten mit SSNS unter eine MMF-Monotherapie sehr selten auf (*Benz et al*, 2026). 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 für Frauen bereits vor Beginn der Behandlung bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung sowie für Männer bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapie empfohlen. Registerstudien haben allerdings keinen teratogenen Einfluss der väterlichen MMF-Einnahme im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt (*Midtvedt et al.*, 2017, *Jones et al.*, 2013).

4.2.2.2 Calcineurin-Inhibitoren

4.2.2.2.1 Cyclosporin A

Empfehlung: Wir empfehlen die Gabe von Cyclosporin A in der Behandlung des häufig rezidivierenden und des steroidabhängigen NS. ↑↑

Die beim steroidsensiblen NS empfohlene initiale Dosis beträgt 150 mg/m²/Tag p.o. appliziert in 2 Einzeldosen (Ziel-Talspiegel 80-120 ng/ml) und sollte in der Dauertherapie langsam auf die niedrigste wirksame Dosis unter Kontrolle der Bluttspiegel reduziert werden (Ziel-Talspiegel 50-80 ng/mL).

Konsensusstärke 100%

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 nephrotischen Syndrom (FRNS bzw. SDNS) zugelassen. Die IPNA empfiehlt eine maximale initiale Startdosis von 250 mg/Tag vor, um eine initiale Toxizität zu vermeiden (*Trautmann et al*, 2023).

CsA ist hochwirksam in der Erhaltung einer Remission auch nach komplettem Absetzen von Prednisolon. 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), Gingivahyperplasie, Nierenfunktions-einschränkung) 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 Gingivahyperplasie, 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 (N=24) bei häufig rezidivierendem NS keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Rezidive nach 12 Monaten; numerisch war CsA jedoch eindeutig wirksamer (Rezidivrate 0,08/Jahr mit CsA versus 0,83/Jahr mit MMF) (Dorresteyn *et al.*, 2008). Allerdings war in der gleichen Studie die glomeruläre Filtrationsrate bei MMF-behandelten Patienten nach 12 Monaten signifikant höher als bei CsA-behandelten Patienten (MMF: 131±40 ml/min pro 1,73 m²; CsA: 109±16 ml/min pro 1,73 m²). 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, jedoch nicht mehr im zweiten Beobachtungsjahr (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 GFR war bei Therapie mit MMF im Vergleich zu CsA höher.

Die gute Wirksamkeit von CsA steht der möglichen Entwicklung von Nebenwirkungen bei einer langwierigen Therapie über mehrere Jahre gegenüber.

4.2.2.2.2 Tacrolimus

Empfehlung: Wir empfehlen die Gabe von Tacrolimus in der Behandlung des häufig rezidivierenden oder des steroidabhängigen nephrotischen Syndroms. ↑↑

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 ng/mL, in Ausnahmefällen von bis zu 8 ng/mL angestrebt.

Konsensusstärke 100%

Die IPNA empfiehlt eine maximale initiale Startdosis von maximal 10 mg/Tag vor, um eine initiale Toxizität zu vermeiden (Trautmann *et al.*, 2023). Die Effektivität der Therapie mit Tacrolimus zeigte sich in randomisierten Studien (Basu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2022). Das Rezidivfreie Überleben unter Tacrolimus als erster Steroid-sparender Therapie war in diesen Studien nach 12 Monaten vergleichbar (63,3% bzw.

64,7%). Es liegen zudem Daten aus nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien (Sinha *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2012) vor. Ein therapeutisches Drug-Monitoring mit Talspiegelmessungen ist insbesondere bei Durchfallerkrankungen wichtig, da durch die beschleunigte Peristaltik Tacrolimus in weiter distale Darmabschnitte mit geringerem First-Pass-Metabolismus transportiert wird, so dass die Bioverfügbarkeit paradox ansteigen kann. Tacrolimus wird in der pädiatrischen Transplantationsmedizin insbesondere wegen seiner besseren Wirksamkeit und fehlenden kosmetischen Nebenwirkungen (Hypertrichose, Gingivahyperplasie) dem CsA in den meisten Zentren vorgezogen. Ein weiterer Vorteil von Tacrolimus im Vergleich zu CsA ist eine weniger ausgeprägte Hyperlipidämie. Beide Calcineurininhibitoren können eine arterielle Hypertonie, eine akute und/oder chronische Nierenfunktionseinschränkung, 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.

4.2.2.3 Zytostatika (Cyclophosphamid)

Cyclophosphamid wird in Deutschland wegen der assoziierten Nebenwirkungen und nebenwirkungsärmeren Behandlungsalternativen nur noch sehr selten eingesetzt.

Empfehlung: Die Therapie mit Cyclophosphamid bei Auftreten von häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit kann im Einzelfall erwogen werden, 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 von 168 mg/kg sollte nicht überschritten werden. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Der Vorteil einer möglichen Dauerremission nach Gabe von Cyclophosphamid wird mit einem höheren Risiko von teilweise erheblichen Nebenwirkungen erkauft. Der Einsatz von Cyclophosphamid kann erwogen werden, wenn andere Medikamente nicht verfügbar oder nicht finanzierbar sind.

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 Prednisolongabe. In Studien wurde meist nach einer anfänglichen Dosis von 60 mg Prednison/m²/48 h für 4 Wochen eine wöchentliche Reduktion auf 40/30/20 mg durchgeführt und bis zum Ende der Behandlung 10 mg/m²/48 h gegeben. Cyclophosphamid sollte morgens mit einer Trinkmenge von 500 ml eingenommen werden, um eine Toxizität (Metabolit Acrolein) auf die Blase in Form einer hämorrhagischen Zystitis zu vermeiden.

Wirksamkeit

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 wurde gezeigt, dass Patienten mit FRNS besser auf Zytostatika ansprachen 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 Rezidive; 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 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 prospektiven Studie aus Saudi-Arabien war die Wirksamkeit von 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). In einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie war Cyclophosphamid als erste Steroid-sparende Alternativmedikation nach 12 Monaten hinsichtlich der Rezidivfreiheit (11,8%) sowohl Rituximab (82,4%) als auch Tacrolimus (64,7%) unterlegen (Wang *et al.*, 2022).

Komplikationen und Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen alkylierender Substanzen in der Therapie des SSNS sind Knochenmarkssuppression (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, ggf. Infektionen), Haarausfall, hämorrhagische Cystitis (ggf. Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium)) und Gonadentoxizität, aber auch Malignome wurden vereinzelt beschrieben (Gruppe, 1979).

Circa 1% der Patienten entwickelt unter der Behandlung eine schwere bakterielle Infektion. Leukozytopenien sind häufig (ca. 30%). Wahrscheinlich korreliert aber auch die Wirksamkeit von Cyclophosphamid mit dem Auftreten einer passageren Leukozytopenie (Vester *et al.*, 2003). Um schwerwiegende Infektionen zu vermeiden, wird empfohlen, die Dosis bei einer Leukozytopenie $< 3000/\mu\text{L}$ auf die Hälfte zu reduzieren und bei einer Leukozytopenie $< 1500/\mu\text{L}$ bis zum Wiederanstieg zu pausieren. Wegen des Risikos einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie 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 Spermatogenese 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 Langzeitrisikos nicht möglich, da auch unterhalb dieses Schwellenwertes ein geringes individuelles Risiko anzunehmen ist und es auch dokumentierte Fälle von

Azoospermie bei niedrigeren Dosen gibt (Latta *et al.*, 2001). Das Auftreten von Malignomen nach zytotoxischer Therapie wurde in 14/1504 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.

4.2.2.4 Levamisol

Empfehlung: Die Gabe von Levamisol kann in der Behandlung des häufig rezidivierenden NS zu erwogen werden, v.a. wenn keine Steroidabhängigkeit vorliegt. ↑

Die Dosis sollte 2-2,5 mg/kg betragen, die alternierend verabreicht wird. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Bisher publizierte Studien und Fallserien zeigen, dass das Antihelminthikum 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, Cochrane und IPNA Levamisol als Alternativmedikation zur Steroideinsparung bei häufig rezidivierendem steroidsensiblen nephrotischen Syndrom empfehlen (Hodson *et al.*, 2008; Lombel *et al.*, 2013; KDIGO 2025; Trautmann *et al.*, 2023), ist diese Substanz in Deutschland wenig verbreitet und die Beschaffung schwierig (nur über ausgewählte Apotheken).

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 häufig rezidivierendem und/oder steroidabhängigem iNS 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 for 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 die Wirksamkeit von Levamisol auch bei erwachsenen Patienten mit FRNS (Jiang et al., 2015).

Zwei 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, das deutlich länger ist als das Protokoll der Steroidbehandlung eines Rezidivs der GPN. 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 von Levamisol profitieren 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 Glukokortikoidtherapie (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 Glukokortikoiden behandelt; bei wiederholten Rezidiven unter adäquater Dosis sollte die Behandlung mit Levamisol beendet werden.

Verfügbarkeit: Levamisol muss über eine Auslandsapotheke bezogen werden. Levamisol kann auch über ausgewählte Apotheken in Deutschland bezogen werden.

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte LEARNS-Studie, die derzeit in Holland und Belgien durchgeführt wird, untersucht, ob die Hinzunahme von Levamisol bei der Manifestation des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms gegenüber dem Standard mit Prednisolon allein das Auftreten von Rezidiven reduziert (Veltkamp *et al.*, 2019).

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. Am 5.9.2025 teilte das BfArM auf seiner Webseite mit, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) mit einer Sicherheitsprüfung von levamisolhaltigen Arzneimitteln beginnt. Die Überprüfung wird das Risiko einer Leukenzephalopathie bewerten. Der Stand des Verfahrens kann unter folgendem Link abgerufen werden: [Levamisole-containing medicinal products - referral | European Medicines Agency \(EMA\)](#).

4.2.2.5 Anti-CD20-Antikörper-Therapie (Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab)

Empfehlung: Wir empfehlen die Gabe von Rituximab in der Behandlung des häufig rezidivierenden und des steroidabhängigen nephrotischen Syndroms. ↑↑

Die empfohlene Einzeldosis von Rituximab beträgt 375 mg/m² i.v. als Kurzinfusion. Ein Monitoring der CD19 positiven B-Zellen wird empfohlen.

Konsensusstärke 100%

Empfehlung: Wir empfehlen bei Therapie mit Rituximab eine PcP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol für die Dauer der B-Zell-Depletion. ↑↑

Konsensusstärke 100%

Wir empfehlen die Gabe von B-Zell-depletierenden Antikörpern (Anti-CD20-Ak) bei Patienten, die trotz Therapie mit anderen steroidsparenden Medikamenten in adäquater Dosis (MMF, CNI, Kombinationstherapien) häufige Rezidive (FRNS), Steroidabhängigkeit (SDNS) und/oder schwere Nebenwirkungen unter diesen Medikamenten entwickeln. Ein Vorteil der Anti-CD20-Ak liegt in ihrer intravenösen Verabreichung (als Einzelgabe oder in mehrwöchigen Abständen), so dass gerade auch Patienten mit Non-Adhärenz davon profitieren. Die Anwendung, Überwachung und Nachbeobachtung einer Therapie mit Anti-CD20-Ak sollte pädiatrisch-nephrologischen Zentren vorbehalten werden. Die IPNA empfiehlt eine maximale Einzeldosis von 1000 mg (*Trautmann et al, 2023*).

Historie

Anti-CD20-Antikörper sind initial für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen entwickelt worden, werden aber auch bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen mit großem Erfolg eingesetzt. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit kompliziertem nephrotischen Syndrom mit Anti-CD20-Ak erfolgt außerhalb der Zulassung. Neben chimären Antikörpern (Rituximab (RTX)) sind auch humanisierte Anti-CD20-Ak verfügbar (Obinutuzumab, Ofatumumab), welche über eine veränderte Rezeptorbindung im Vergleich zu RTX eine verlängerte Wirkdauer aufweisen; letztere werden auch als second-line Medikation eingesetzt, z.B. nach allergischer Reaktion auf RTX oder bei Non-Response nach einem initialen Therapieversuch mit RTX.

Die Wirksamkeit von RTX bei steroidsensiblen iNS ist durch verschiedene Registerdaten und prospektive Studien gut belegt (Kemper *et al.*, 2012 ; Iijima *et al.*, 2014; Basu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2022). Zudem liegen mittlerweile umfangreiche klinische Erfahrungen mit dem Einsatz von RTX bei komplizierten Verläufen des iNS vor, wenngleich es keine in Studien belegte Dosierungsempfehlung –auch hinsichtlich etwaiger Repetitivgaben- gibt. Bezüglich der Initialdosis und Wiederholung von Behandlungszyklen empfahl eine französische Publikation ein Monitoring der B-Zellen und (z.T. mehrfache) Wiederholung der RTX-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).

RTX 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 RTX-Infusion wird deswegen neben Steroiden zumeist ein Antihistaminikum und i.v. Paracetamol verabreicht (s. Anhang). Während einer akuten schweren Infektion sollte RTX nicht gegeben werden. Vor Therapiebeginn muss u.a. eine Hepatitis B oder C-Infektion ausgeschlossen werden. Es erscheint sinnvoll, vor Gabe von anti-CD20-Ak den Impfstatus zu überprüfen und Auffrischimpfungen und ggfs. Indikationsimpfungen durchzuführen.

Obinutuzumab und Ofatumumab sind in Einzelfallstudien bei kompliziertem iNS und Therapieversagen von RTX (Dossier et al, 2023) oder nach schwerer allergischer Reaktion auf RTX als alternative anti-CD20-Ak-Therapie eingesetzt worden (Vivarelli 2017, Fujinaga 2025). Während eine Studie keinen Vorteil von Ofatumumab vs. RTX zeigen konnte (Ravani et al., 2021), legte eine kürzlich erschienene Arbeit bei Kindern eine höhere Wirksamkeit von niedrig-dosiertem Obinutuzumab gegenüber RTX nahe (Dossier et al., 2023). Aktuell werden zwei randomisierte Studien zu dieser Substanz durchgeführt (NCT05786768: Vergleich zu RTX, NCT05627557: Vergleich zu MPA). Während die Dosis für Obinutuzumab 300 mg/1,73 m² KOF i.v. als Einmalgabe beträgt, liegen zur Dosis von Ofatumumab derzeit nur uneinheitliche Empfehlungen vor (s. Tabelle 4).

Ein Vorteil des Einsatzes von Obinutuzumab und Ofatumumab als anti-CD20-Ak *first-line* Therapie bei Erstmanifestation eines iNS ist in Studien bislang nicht untersucht.

RTX als Add-on-Therapie bei Erstmanifestation eines iNS

In einer Studie wurden 44 Patienten bei Manifestation eines iNS „*add-on*“ mit Rituximab behandelt. Die Studie ergab, dass im Vergleich mit historischen Kontrollen eine frühzeitige Verabreichung von Rituximab bei Kindern mit Erstmanifestation eines SSNS mit einer höheren 12-monatigen Rezidiv-freien Überlebensrate und einer geringeren Inzidenz von FRNS/SDNS einhergeht (74,4% vs. 30,3% Langzeitremission) (Liu et al., 2024).

RTX versus Cyclophosphamid in der Therapie des SDNS/FRNS

Eine Studie, die RTX mit einer Therapie mit Cyclophosphamid verglichen hat, ergab bei einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten einen Vorteil für RTX (84,2% vs. 58,6% Langzeitremission; Rituximab 2 x 375 mg/m² im Abstand von 2 Wochen) (Kari et al., 2020). Noch ausgeprägter war der Unterschied bzgl. des Remissionserhalts nach 12 Monaten in einer chinesischen Studie (Cyclophosphamid: 11,8% versus RTX: 82,4%) (Wang et al., 2021). In dieser Studie wurde Rituximab alle 6 Monate erneut gegeben.

Sicherheitsaspekte einer anti-CD20-Ak-Therapie

Die Gabe einer Chemoprophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* mit Cotrimoxazol wird für die Dauer der B-Zell-Depletion empfohlen.

Es sollte versucht werden, die Anzahl der Anti-CD20-Ak-Gaben zu minimieren. Eine regelhafte Wiederholung der Gaben zum Erhalt einer persistierenden B-Zell-Depletion erscheint derzeit nicht gerechtfertigt (ein Anstieg der CD20+ Lymphozyten erfolgt in der Regel nach 6-9 Monaten, führt jedoch nicht automatisch zu Rezidiven (Colucci *et al.*, 2016)).

Ein immunologisches Monitoring ist empfohlen (Differentialblutbild, Anzahl der CD20-positiven B-Lymphozyten, Immunglobulin G- und M-Konzentration im Plasma). Bei Hypogammaglobulinämie (oft bei iNS auch ohne anti-CD20-Ak-Therapie nachweisbar) und rezidivierenden oder schweren Infektionen ist ggfs. eine IgG-Substitution indiziert (Trautmann *et al.*, 2023).

Tabelle 4: Dosierung Anti-CD20 Antikörper

Substanz	Dosis	Intervall	Kommentar
Rituximab	375 mg/m ²	1-2x (während eines Monats)	Maximale Einzeldosis 1g absolut
Ofatumumab	300 mg/1,73 m ² - 1500 mg/1.73 m ²	Sehr unterschiedliche Protokolle	
Obinutuzumab	300 mg/1,73 m ² – 1 g/1,73 m ²	Einmalig aber auch mehrmalig	Low dose - High dose

Anhang

Vorschlag zur Verabreichung von Rituximab:

Diagnostik vor Ritiximabgabe: QuantiFERON-TB-Test, HIV-, Hepatitis B- und -C-Screening, Bestimmung von IgG, IgM und IgA im Serum, Überprüfung des zellulären Immunstatus sowie des Impfstatus

1(-2 mal über einen Zeitraum von einem Monat). Dosis: 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in 500 ml NaCl 0,9% über 5 Stunden i.v. als Kurzinfusion

Prämedikation:

Paracetamol intravenös: 1 x 10 – 15 mg/kg Körpergewicht (KG) als Kurzinfusion (maximal 1 g)

Clemastin fumarat 25 – 50 µg/kg KG i.v. (max 2 mg)

Prednisolon 1 mg/kg KG i.v.

Lauftrate:

Erste Stunde: 25 ml/h

Zweite Stunde: 50 ml/h

Dritte Stunde: 100 ml/h

Ab vierter Stunde: 200 ml/h

Erste Gabe unter stationären Bedingungen

Überwachung:

Monitor mit EKG und Sa O₂

Vor RTX-Gabe: Blutdruck und Herzfrequenz, Temperatur

Unter RTX-Gabe: in erster Stunde Blutdruck und Herzfrequenz alle 15 Minuten

Ab dritter Stunde: alle 30 Minuten Blutdruck und Herzfrequenz

Alle 60 Minuten: Körpertemperatur

Beachten:

PcP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol für die Dauer der B-Zell-Depletion
Dosierung von Cotrimoxazol:

Kinder bis 13 Jahre: TMP-SMX 150 mg TMP/m²/Tag + 750 mg SMX/m²/Tag oral in 2 Einzeldosen 3mal wöchentlich an alternierenden Tagen

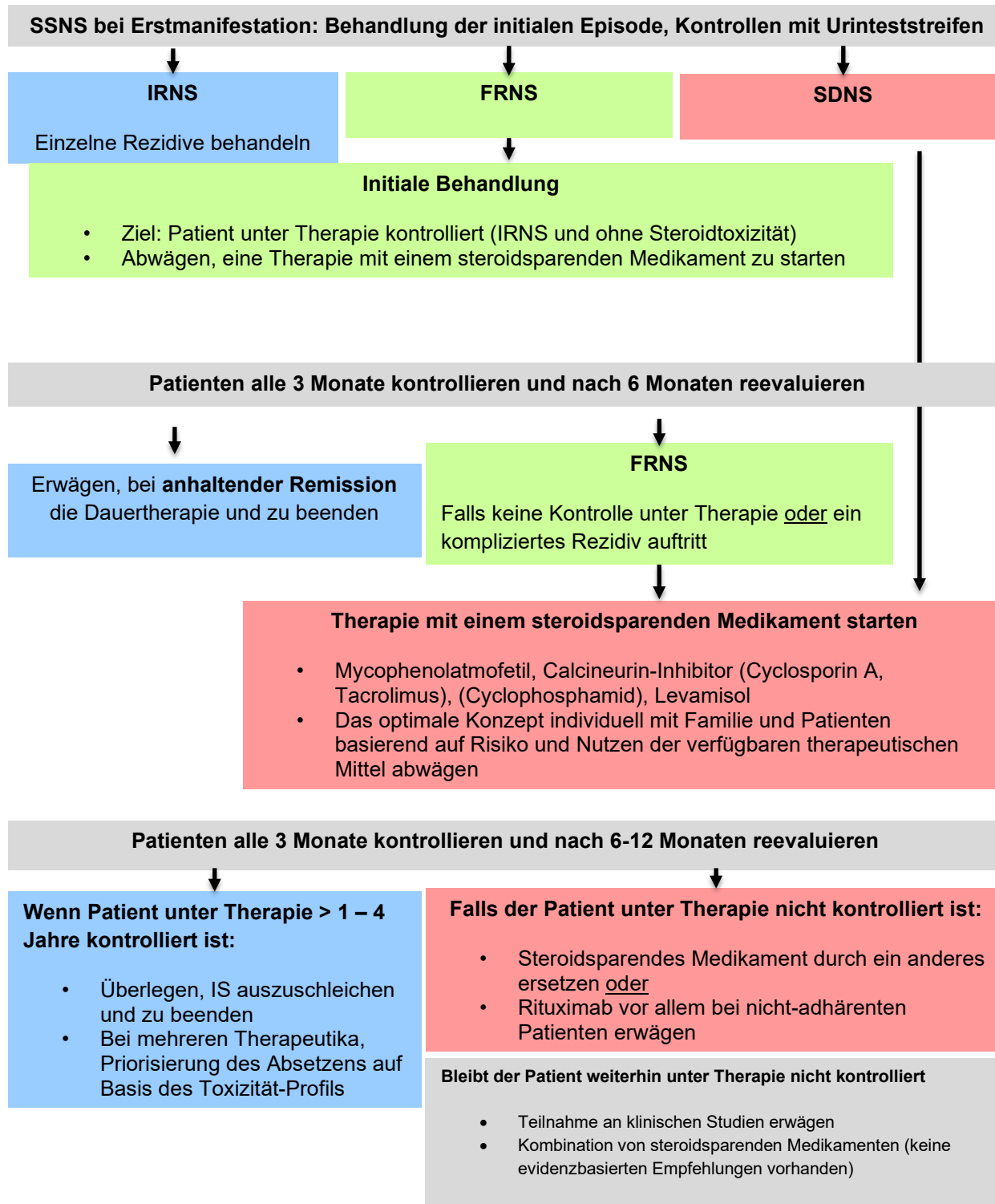
(z.B. Mo, Mi, Fr.). Max. absolute Dosis 160 mg TMP + 800 mg SMX.

Jugendliche > 13 Jahre: 160 mg TMP + 800 mg SMX in 1 ED 3mal wöchentlich an alternierenden Tagen (z.B. Mo, Mi, Fr.)

Abbildung 2 gibt eine Übersicht zum Management des steroidsensiblen NS im Kindesalter.

Abbildung 2: Algorithmus für das Management von Kindern mit steroidsensiblen nephrotischen Syndrom (mod. nach *Trautmann et al*, 2023)

FRNS: Häufige rezidive; IRNS: Seltene Rezidive; IS: Immunsuppressive Therapie; SDNS: Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom



5 Supportive Therapie und Komplikationen

Beim ödematösen Patienten bestehen eine Natrium- und Wasserüberladung, so dass vor allem bei ausgeprägten Ödemen eine Kochsalz- und Flüssigkeitsreduktion erfolgen sollte, 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 (bei therapieresistenten Ödemen, ausgeprägtem Aszites, Anasarka, nephrotische Krise (lebensbedrohliche akute Verschlimmerung eines bestehenden nephrotischen Syndroms)) zusammen mit Albumin-Infusionen. Albumin sollte nur in seltenen Ausnahmefällen und dann in einer Dosierung von 0,5-1 g/kg als Albumin 20% über (1)-3-4 Stunden gegeben werden (Meena *et al.*, 2020; Serramontmany *et al.*, 2020); 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). Amilorid kann dabei als Kombinationspräparat mit Hydrochlorothiazid (HCT) zum Einsatz kommen (5 mg Amilorid/50mg HCT).

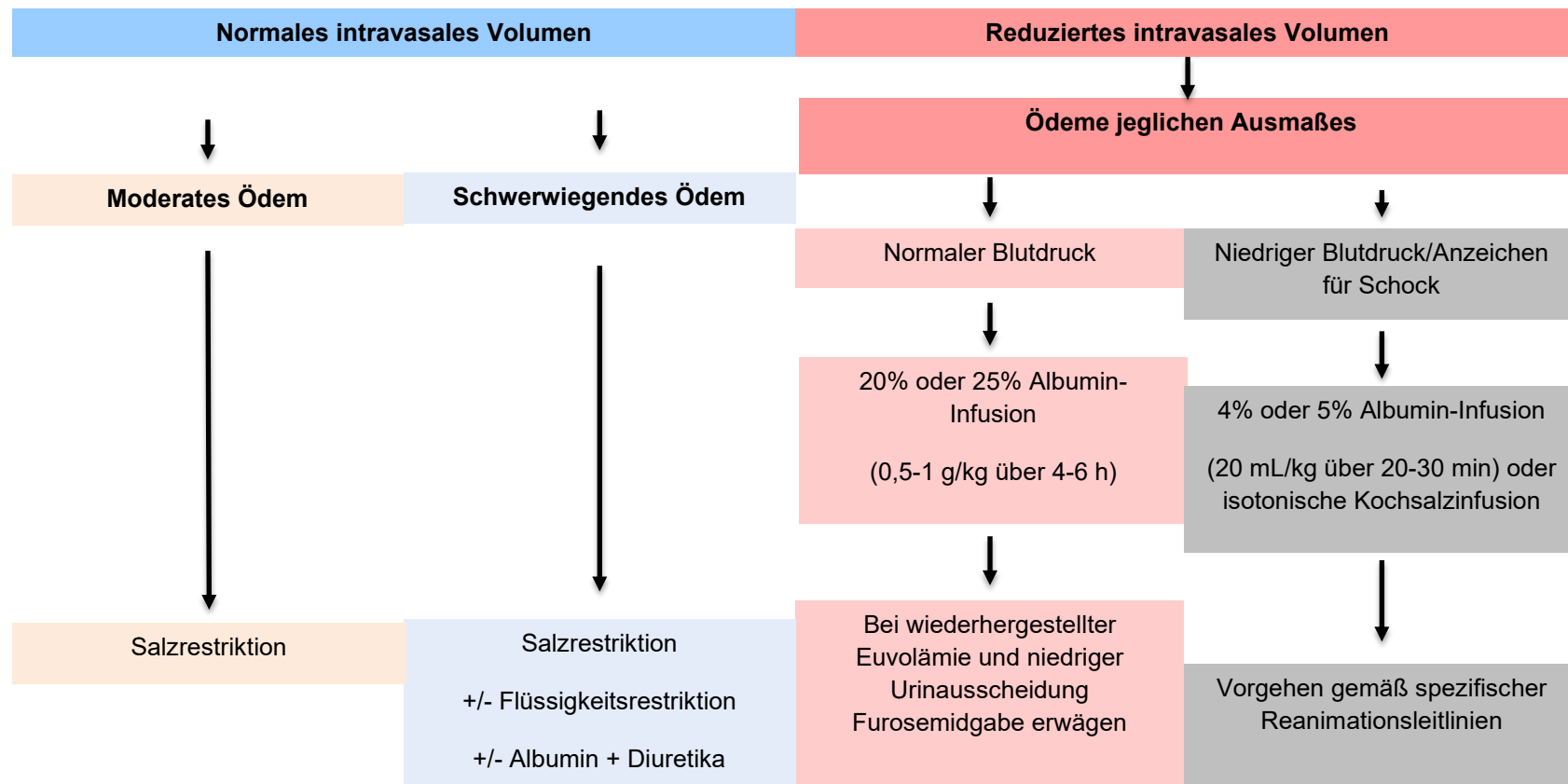
Eine engmaschige Überwachung ist angezeigt. Immobilisierung sollte unbedingt vermieden werden; falls Bettruhe notwendig ist und/oder weitere thrombophile Faktoren (s.u.) vorliegen, ist eine Thromboseprophylaxe indiziert. Zentrale Venenkatheter sollten wegen des Thromboserisikos möglichst vermieden werden.

Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist im Verlauf die Gabe eines ACE-Inhibitors oder eines AT-II-Rezeptorblockers indiziert. Hierbei ist jedoch bei einem intravasalen Volumenmangel Zurückhaltung geboten.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über das Management von Ödemen und Hypovolämie beim nephrotischen Syndrom im Kindesalter

Abbildung 3: Algorithmus für das Management von Ödemen und Hypovolämie beim nephrotischen Syndrom im Kindesalter (mod. nach Trautmann 2023)

Behandlung von Ödemen und Hypovolämie bei nephrotischem Syndrom im Kindesalter



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 (u.a. 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). Eine 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 (Tabelle 5). Sinnvollerweise wird diese Diagnostik in einer Remissionsphase durchgeführt bzw. wiederholt.

Tabelle 5: Thrombophiliediagnostik

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 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Risikofaktoren einer thromboembolischen Komplikation

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

Zusatztext direkte orale Antikoagulantien (DOAK's)

Die direkten oralen Antikoagulantien sind derzeit nicht für die **Primärprophylaxe** von Thrombosen zugelassen. Für die **Therapie und Sekundärprophylaxe** von Thrombosen im Kindes- und Jugendalter sind Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran zugelassen. In den Zulassungsstudien sind Patienten mit nephrotischem Syndrom nicht behandelt worden. Daher ist bei der Anwendung derzeit noch Vorsicht geboten. Die Substanzen werden zum Teil überwiegend renal eliminiert (Apixaban 25%, Rivaroxaban 65%, Dabigatran 80%). Zusätzlich ist bei der Anwendung dieser Substanzen wegen der Metabolisierung über CYP3A4 das unterschiedlich ausgeprägte Interaktionspotential zu beachten.

Daher wird für den Einsatz von DOAKs aktuell die Begleitung durch geeignete Labordiagnostik (Spiegelbestimmungen) und wenn möglich pädiatrisch-hämostaseologische Expertise empfohlen.

5.1.2 Infektionen/Impfungen

Kinder mit nephrotischem Syndrom haben ein signifikantes erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen (Lebel *et al.*, 2020). Hier spielen invasive Pneumokokkeninfektionen eine besondere Rolle, auch weil die Serokonversion nach Impfung aufgrund immunologischer Besonderheiten oft lückenhaft ist (Mathew *et al.*, 2022); deshalb kann die Bestimmung von Impftitern erfolgen. Das Risiko für virale und bakterielle Infektionen erhöht sich entsprechend für Kinder, die dauerhaft immunsupprimiert werden müssen.

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. Personen ≥ 2 Jahre (Kinder, Jugendliche und Erwachsene): Impfung mit dem 20-valenten Konjugatimpfstoff (PCV20). Personen ≥ 2 Jahre, die in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13/PCV15 + PPSV23) oder die eine einzelne PPSV23-Impfung erhalten haben, sollen in einem Abstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Abstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erwogen werden. Ebenso soll bei Personen, die mit PCV13 oder PCV15 geimpft wurden, eine Impfung mit PCV20 im Abstand von 1 Jahr erfolgen (Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin, 2-2026). 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 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 einem Impfschutz 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 (Tabelle 7).

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 ($\text{IgG} > 300 \text{ mg/dl}$, $\text{CD4}^+ \text{ T-Zellen} > 500/\text{mm}^3$). 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 können 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). Der in Japan häufig eingesetzte Antimetabolit Mizoribin wird in Deutschland nicht in der Therapie des NS eingesetzt. 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 wurden leider nicht berichtet. 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.

Prinzipiell ist es dringend zu empfehlen, dass die STIKO-Empfehlungen zeitgerecht eingehalten werden, sofern die bestehende Medikation nicht dagegenspricht (siehe Tabelle 7). Auch sollten Phasen der Remission genutzt werden, um Impflücken aufzufüllen. Dadurch kann ein Infektionsrisiko bei Notwendigkeit einer Intensivierung der Immunsuppression reduziert werden. Vor Gabe von B-Zell-Antikörpern sollte möglichst rechtzeitig (4 Wochen vor Gabe) der Impfstatus überprüft und optimiert werden (z.B. Auffrischimpfung gegen Pneumokokken, Indikationsimpfung gegen Meningokokken) (Cheng *et al.*, 2016).

Saisonale Impfungen (auch der familiären Umgebung) gegen Influenza und COVID bei Kindern mit (und ohne) Dauerimmunsuppression sind empfehlenswert. Neuere Studien zeigen, dass durch diese Impfungen das Rezidivrisiko nicht signifikant erhöht wird (Ishimori *et al.*, 2021; Mazza *et al.*, 2025). Ebenso sollte vor Reisen geprüft werden, ob eine Indikation zu entsprechend empfohlenen Impfungen besteht. Weitere wertvolle Hinweise zu Impfungen unter Immundefizienz sind auf www.rki.de zu finden, u.a. der Hinweis auf weiterführende Literatur (z.B. Niehues *et al.*, 2017)

Empfehlung: Wir empfehlen bei Patienten mit iNS die Vervollständigung des Impfstatus gemäß den Empfehlungen der STIKO (inklusive der Indikationsimpfung). ↑↑

Konsensusstärke 100%

Tabelle 7: Impfungen unter immunsuppressiver Therapie (modifiziert nach Wagner *et al.*, 2019)

Medikamente	Wirkort	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	Referenzen/Kommentare
Glucocorticoide (Prednisolonäquivalent) -Geringgradig Immunsuppressiv (<2 Wochen oder <0.2 mg/kg/Tag) -Schwergradig ≥0.2 mg/kg/Tag bzw. >10 mg/Tag über > 2 Wochen oder i.v.Stoßtherapie .	Glucokortikoid- Rezeptor	Jederzeit möglich, im Idealfall Immunisierung mind. 2 besser 4 Wochen vor Therapie abschließen	Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> Kontraindiziert für alle Lebendimpfstoffe Impfungen müssen mindestens 2 (FI-A) besser 4 Wochen vor Therapie abgeschlossen sein Impfungen frühestens 2 Monate nach Therapie (FI-A) <i>Niedrigdosistherapie:</i> MMR-, MMRV, Varizellenimpfung möglich	Bei Kurzzeit-Therapie (<2 Wochen) oder niedriger Dosierung kein relevanter Effekt auf Sicherheit oder Effektivität der Impfung: Bei einer Therapiedauer >2 Wochen mit höheren Dosierungen bzw. einer i. v. Stoßtherapie mit hohen Dosen schwere Immunsuppression: die Immunogenität von Impfungen kann nachfolgend für 2-4 Wochen eingeschränkt sein. Signifikant eingeschränkte Sicherheit von Lebendimpfungen bei einer Hochdosis-Glukokortikoid-Langzeit-Therapie (>2 Wochen)
Ciclosporin (z. B. Sandimmun®, Immunosporin®) <i>Dosierung Kinder und Erwachsene:</i> Niedrig: ≤2,5 mg/kg/Tag Hoch: >2,5 mg/kg/Tag	Cyclophilin A, Calcineurin	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI-A), Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens und im Einklang mit der pädiatrischen Guideline der Europäischen Rheumaliga (EULAR)] können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen- Impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen- Risikoabschätzung erwogen werden (Off- Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)	Bei niedriger Dosierung (Monotherapie) keine wesentliche Minderung der Impfantwort ^c
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	DNS-Bio- synthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI-A) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c	
Mycophenolatmofetil (z.B. CellCept®, Myfenax®, Mowel®, Myclausen®)	DNS- Biosynthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Dosisabhängig	Reduzierte Immunantwort auf Influenza- bzw. HPV-Impfung. Bei niedriger Dosierung keine wesentliche Minderung der Impfantwort

Dosierung Kinder: Niedrig: ≤1200 mg/m ² KOF Hoch: >1200 mg/m ² KOF Dosierung Erwachsene: Niedrig: ≤2000 mg/Tag Hoch: >2000 mg/Ta			Hochdosistherapie: KI während Therapie (FI-A), Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c Niedrigdosistherapie: Laut Expertenkonsens können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-Impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen-Risikoabschätzung erwogen werden ^c (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)	
Rituximab	CD20-Rezeptor (B-Zell-Depletion)	Alle Impfungen 4 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (bes. Warnhinweise in FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich (Off-Label-Gebrauch) ^c Für optimalen Impferfolg frühestens 6 Monate nach der letzten Rituximab-Gabe. Influenza-Impfung auch während der Therapie und innerhalb des 6-Monats-Intervalls nach Therapieende empfohlen ^c	Kontraindiziert während Therapie (FI-A) Abschluss der Immunisierung mind. 4 Wochen vor Therapiebeginn (FI-A) ^c Impfungen frühestens 12 Monate nach Therapie, jedoch erst nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte (FI) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Rituximab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Zahl ^c	Unter oder bei zeitlich versetzter (<6 Monate) Therapie schwer reduzierte, dennoch nachweisbare Immunantwort nach Influenza-Impfung.

FI: Fachinformation, FI-I: Fachinformation des Impfstoffes, FI-A: Fachinformation des Arzneistoffes, KI: Kontraindiziert,

^a Kontraindikation laut FI-I; besondere Warnhinweise laut FI-A

^b Zum praktischen Vorgehen der Auswaschung mit Aktivkohle oder Colestyramin vor Impfungen wird auf Wiedermann et al. verwiesen [54]- kann ggfs weg, dann müsste aus c—a werden

^cExpertenkonsens

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). Die Behandlung mit Cyclophosphamid ist hierzu ein Risikofaktor. 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 erwachsene 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

Die Datenlage zu psychosozialen Aspekten bei Kindern mit iNS und deren Bezugspersonen ist weiterhin spärlich. Die wenigen publizierten Studien weisen darauf hin, dass unabhängig von der Therapie bei chronisch-rezidivierendem Verlauf die Lebensqualität der Kinder mit nephrotischem Syndrom und deren Familien vermindert und die psychosoziale Belastung erhöht ist (Rüth *et al.*, 2005; Veltkamp *et al.*, 2023). Dies betrifft insbesondere Kinder ab dem Grundschulalter (Veltkamp *et al.*, 2023; Wang X. *et al.*, 2024). Die Ergebnisse zweier Langzeitstudien zeigen, dass erwachsene Patienten mit Erstmanifestation im Kindesalter eine mit gesunden Personen vergleichbare soziale Integration erreichen können (Meulemann *et al.*, 2022; Skrzypczyk *et al.*, 2014). So berichteten 60,7% der untersuchten Patienten, in einer stabilen Beziehung zu leben, 40,9% hatten eine höhere Bildung erlangt, 55,7% waren beruflich tätig und nur 6,6% waren ohne Schulabschluss. Grundsätzlich sollte eine uneingeschränkte Teilnahme betroffener Kinder am schulischen sowie außerschulischen Leben angestrebt werden.

Die Diagnose einer Erkrankung mit prognostisch chronischem Verlauf führt bei Eltern von betroffenen Kindern neben finanziellen Sorgen (Nehring *et al.*, 2015) häufig zu Ängsten, Depressionen, Schuldgefühlen oder posttraumatischem Erleben (Cabizuca *et al.*, 2009, Lindström *et al.* 2010). Dies ist insofern problematisch, da eine hohe elterliche Belastung zu ungünstigem Erziehungsverhalten beitragen kann, welches wiederum das psychische Befinden und Verhalten beim kranken Kind oder Jugendlichen negativ beeinflusst (Cousino *et al.*, 2013; Pinquart 2013; Price 2016). Die Ergebnisse einer größeren kanadischen Studie, in welcher Angst und Depression bei primären Bezugspersonen von Kindern mit NS auf der Basis eines Screening Fragebogens (PHQ-4) erhoben wurden, weisen auf eine hohe Symptomlast hin (Joshi *et al.*, 2025). Psychotherapie kann das Erziehungsverhalten von Eltern verbessern, deren Kinder an Krebs, chronischen Schmerzen, Diabetes und traumatischen Hirnverletzungen leiden (Law *et al.*, 2019). Idealerweise sollten sowohl für Kinder mit INS und deren Eltern psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten zur Verbesserung des psychischen Befindens zur Verfügung stehen. Zudem sollten Eltern von Kindern mit iNS zur Entlastung bei finanziellen Sorgen Zugang zu einer sozial-rechtlichen Beratung haben.

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 Bezugspersonen 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). Die Familienschulung ist als strukturierte Patientenschulung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als rehabilitative Leistung nach § 43 SGB V anerkannt, wodurch ihre Durchführung und Finanzierung im Rahmen von stationären oder ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen ermöglicht wird.

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 eine 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). Die regelmäßige Medikamenteneinnahme verliert auch beim INS mit zunehmender Eigenverantwortung bei Jugendlichen an Zuverlässigkeit (Wang *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2025), wobei auch hier, wie auch bei den angeborenen Nierenerkrankungen (Gomez *et al.*, 2025), dem Transitionsprozess eine besondere Rolle zukommt.

Der Transitionsprozess, der mit dem Transfer in die Versorgung durch die internistische Nephrologie abgeschlossen wird, sollte daher früh begonnen werden und idealerweise einem strukturierten Prozess folgen, welcher eine kontinuierliche Behandlung sichert (Coyne *et al.*, 2017). Bislang existiert hierfür deutschlandweit kein einheitliches Programm (Pape *et al.*, 2025). Das britische Programm „Ready Steady Go“ wird von einzelnen kindernephrologischen Zentren mithilfe der übersetzten Materialien (www.readysteadygo.net) für die Transition genutzt. Ein neues Transitionsprogramm „TraiN – Transition in der Nephrologie“ (Collette *et al.*, 2021), das jugendliche Patienten ab einer chronischen Nierenerkrankung Grad 3, Transplantierte und Dialysepatienten ab 13 Jahren begleitet, wurde am Universitätsklinikum Köln u.a. auf der Basis der ModuS-Transitionsschulung (Ernst & Szczepanski, 2020) sowie der S3-Leitlinien der Gesellschaft für Transitionsmedizin (GfTM) entwickelt. Das Konzept behandelt neben krankheitsspezifischen Themen auch sozialrechtliche Aspekte sowie Stressmanagement und ermöglicht den Austausch mit Gleichaltrigen. Grundsätzlich sollten Jugendliche mit chronisch-rezidivierendem Verlauf eines INS in ein strukturiertes Transitionsprogramm eingebunden werden.

Empfehlung: Patienten und deren Angehörige sollten darüber informiert werden, dass es Schulungsmaßnahmen zum iNS gibt. ↑

Konsensusstärke 100%

Patienten mit iNS und deren Angehörige sollten bei Bedarf Zugang zu psychosozialen Beratungsangeboten haben oder ggf. an solche überwiesen werden. ↑

Konsensusstärke 100%

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

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)

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.

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 gezeigt, dass eine klinisch evidente Nierenerkrankung im Kindesalter mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter assoziiert war (Calderon-Megalit *et al.*, 2019). Vor diesem Hintergrund erscheint es folgerichtig, dass alle Kinder und Jugendlichen mit einem NS eine langfristige (kinder-) nephrologische Betreuung erhalten.

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

Literatur

- (1979a). Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie". *Lancet* **1**, 401-403.
- (1979b). Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* **95**, 239-243.
- (1981a). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* **98**, 561-564.
- (1981b). Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* **20**, 765-771.
- (1987). Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* **62**, 1102-1106.
- (1991). Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* **337**, 1555-1557.
- Abeyagunawardena AS & Trompeter RS. (2008). Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* **93**, 226-228.
- Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, Trompeter RS. (2017). Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **32**, 1377–1382

- Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S et al. (2017). Efficacy of Higher-Dose Levamisole in Maintaining Remission in Steroid-Dependant Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* **32**(8), 1363-1367
- Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P & Jordan SC. (2007). Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **22**, 2059-2065.
- Akchurin OM & Kaskel FJ. (2013). Late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome: do we now know more than 40 years ago? *Pediatr Nephrol* **28**, 1157-1160.
- Arneil GC. (1971). The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* **18**, 547-559.
- Bagga A, Hari P, Moudgil A & Jordan SC. (2003). Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* **42**, 1114-1120.
- Bagga A, Sharma A & Srivastava RN. (1997). Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **11**, 415-417.
- Banerjee S, Pahari A, Sengupta J & Patnaik SK. (2013). Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* **28**, 93-97.
- Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT & Kershaw DB. (2003). Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **18**, 833-837.
- Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F. (2018). Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *JAMA Pediatr* **172**(8), 757–764.
- Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque AL, Bensman A, Andre JL, Broux F, Cailliez M, Decramer S, Niaudet P, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E & Loirat C. (2012). Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* **27**, 389-396.

- Benz MR, Ehren R, Kleinert D, Müller C, Gellermann J, Fehrenbach H, Schmidt H, Weber LT. (2019). Generation and validation of a limited sampling strategy to monitor mycophenolic acid exposure in children with nephrotic syndrome. *Ther Drug Monit* **41**(6), 696-702.
- Benz MR, Kemper MJ. (2015). Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* **163**, 310–322.
- Benz MR, Weber LT. (2012). Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* **160**, 787-804.
- Benz M. (2011). Pipilotta und der Nierendetektiv, Familienschulung des nephrotischen Syndroms. *Monatsschr Kinderheilkd* **159**(Suppl3), 172.
- Benz MR, Sander A, Ehren R, Höcker B, Fichtner a, Gellermann J, et al. (2026). Mycophenolate mofetil versus prednisone for the initial treatment of idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome in children in Germany (INTENT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, parallel-group, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(25\)00373-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(25)00373-6)
- British Association for Paediatric Nephrology. (1991). Levamisole for Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* **337**, 1555-1557
- Cabizuca M, Marques-Portella C, Mendlowicz MV, Coutinho ESF, Figueira I. (2009). Posttraumatic Stress Disorder in Parents of Children With Chronic Illnesses: A Meta-Analysis. *Heal. Psychol.* **28**(3):379–388. doi: 10.1037/a0014512.
- Calderon-Margalit R, Golan E , Twig G et al. (2018). History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *New Engl J Med* **378**, 428-438
- Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Dec;15(12):1567-1574. doi:10.1080/14760584.2016.1193438. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27216827
- Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, et al. (2021). Evaluation of daily low-dose prednisolone during upper respiratory tract infection to prevent relapse in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome. *JAMA Pediatr* **176**(3):1-8
- Christiansen CF, Onega T, Sværke C et al. (2014). Risk and prognosis of cancer in patients with nephrotic syndrome. *Am J Med* **127**, 871-877.
- Cousino MK, Hazen RA. (2013). Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Pediatr Psychol.* **38**:809–828
- Coyne B, Hallowell SC, Thompson M. 2017. Measurable Outcomes After Transfer From Pediatric to Adult Providers in Youth With Chronic Illness. *J Adolesc Health.* **60**(1):3-16

Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* **44**, 61-98.

Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I & Nayir A. (2000). Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* **14**, 138-142.

Collette, P., Klein, L. C., Körner, L. M., Weber, L. T. (2021). The individualized, accompanied transition program “Train” for adolescent kidney patients – a local initiative. *Journal of Transition Medicine*. **3(1)**: 20210002.

Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, Casiraghi F, Perna A, Rava L, et al. (2016). B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. **27(6)**:1811-1822

Deschênes G, Dossier C, Hogan J. (2019). Treating the idiopathic nephrotic syndrome: are steroids the answer? *Pediatr Nephrol* **34**, 777–785.

Deschênes G, Guigonis V, Doucet A (2004). Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des œdèmes au cours du syndrome néphrotiqueMolecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome. *Archives de Pédiatrie* **11**, 1084-1094

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) S3-Leitlinie: “Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)”

Auflage/Version Datum: März 2025, V01 Verfügbar unter: Link zu der Leitlinie bei der AWMF <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>

Dossier C, Bonneric S, Baudouin V, Kwon T, Prim B, Cambier A, et al. (2023). Obinutuzumab in frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. **18(12)**:1555-1562Ernst, G., & Szczepanski, R. (2020). Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS “. Aufl.. Lengerich: Pabst Science Publishers.

Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC & van der Heijden AJ. (2008). Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **23**, 2013-2020.

Elzouki AY & Jaiswal OP. (1988). Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr (Phila)* **27**, 387-392

Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P et al. (2003) Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* **41**, 550–557.

Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K & Shimizu T. (2009). Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* **72**, 268-273.

Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y & Kaneko K. (2007). A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **22**, 71-76.

Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T & Kaneko K. (2013). Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* **172**, 513-518.

Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, et al. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney International* 2021;**99**:475-482

Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P & Querfeld U. (2013). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **24**, 1689-1697.

Gesellschaft für Transitionsmedizin. S3-Leitlinie: Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. Version 1.1 vom 22.04.2021. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/186-001.html> (16.12.2025)

Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H & Greenbaum LA. (2009). Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* **124**, 747-757.

Gomez MVP, Costea GC, Claus L, Cornec-Le Gall E, van Eerde AM, Lemoine S, et al. (2025). Transition of patients with hereditary nephropathies from pediatric to adult care. *Nephrol Dial Transplant*. doi: 10.1093/ndt/gfaf186

- Group KDIGO KGW. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* **2**, 139-274.
- Grupe WE. (1979). Childhood nephrotic syndrome. *Postgrad Med*. **65(5)**:229-231
- Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van-der-Weide MC, Merkus MP et al. (2018) A Randomized Clinical Trial Indicates That Levamisole Increases the Time to Relapse in Children With Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Kidney Int* **93(2)**, 510-518
- Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P & Bagga A. (2011). Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**, 63-69.
- Hackl A, Cseprekal O, Gener M, Liebau MC, Habbig S, Ehren R, Muller C, Taylan C, Doetsch J & Weber LT. (2016). Mycophenolate-mofetil therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. Does therapeutic drug monitoring make a difference? *Ther Drug Monit* **38(2)**, 274-279.
- Hahn D, Hodson EM, Willis NS & Craig JC. (2015). Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD001533.
- Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;8:CD001533
- Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al. Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med* 2024;**391**:422-33.
- Hengel FE, Huber TB, Tomas NM. (2025). Potential and pitfalls of measuring circulating anti-nephrin autoantibodies in glomerular diseases. *Clinical Kidney Journal*. 18(5), 1-6 (doi.org/10.1093/ckj/sfaf100)
- Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, Okuhara K, Suehiro F, Ohshima Y & Mayumi M. (2000). Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* **58**, 1247-1252.
- Hodson EM & Craig JC. (2014). Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome. *Lancet* **384**, 1242-1243.
- Hodson EM, Willis NS & Craig JC. (2008). Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002290.

- Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, Trachtman H & Swinford R. (2006). Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**, 1173-1178.
- Hoyer PF. (2015). New lessons from randomized trials in steroid-sensitive nephrotic syndrome: clear evidence against long steroid therapy. *Kidney Int* **87(1)**, 17-19
- Hoyer PF & Brodeh J. (2006). Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* **17**, 1151-1157.
- Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP & Brodehl J. (1986). Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* **75**, 804-810.
- Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y & Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome Study G. (2014). Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **384**, 1273-1281.
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N & Honda M. (2008). Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* **73**, 1167-1173.
- Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H et al. (2015). Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* **30**, 459–468.
- Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep*. 2021 Dec2;11(1):23305. doi: 10.1038/s41598-021-02644-x. PMID: 34857817; PMCID:PMC8640023
- Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA, Colyer HF, Mathieson PW & Welsh GI. (2015). Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clinical science (London, England : 1979)* **128**, 883-893.

Jones A, Clary MJ, McDermott E et al. (2013). Outcomes of pregnancies fathered by solid - organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant* **23**,153 - 157.

Joshi T, Robinson CH, Aman N, Banh THM, Brooke J, Bruno V, et al. (2025). Mental health among caregivers of children with nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. **26**: doi: 10.1007/s00467-025-07073-w

Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A (2021) Short duration Prednisolone in children with nephrotic syndrome relapse: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:225–232

Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S. (2018). Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 196, 217-222.

Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS et al. (2020). Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* doi.org/10.1007/s00467-020-04570-y

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:S1-s276

KDIGO 2025 Clinical practice guideline for the management of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 107 (Suppl 5S):S241-S289

Kemper MJ, Amon O, Timmermann K, Altrogge H & Muller-Wiefel DE. (1998). [The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* **123**, 239-243.

Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE & Dotsch J. (2012). Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 1910-1915.

Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A & Oh J. (2014). Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol* **29**, 1305-1311.

Kemper MJ, Neuhaus TJ. (2018). Levamisole in Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: Where Do We Stand? *Kidney Int* **93(2)**, 310-313

- Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S et al. (2019) Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol* **34**(4), 641-648.
- Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I et al. (2009). Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**, 1593–1600.
- Larkins N, Kim S, Craig J & Hodson E. (2015). Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. **101**(4), 404-408
- Larkins NG, Hahn D, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. (2024). Non-corticoid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic reviews. doi.org/10.1002/14651858:CD002290.pub6
- Latta K, von Schnakenburg C & Ehrich JH. (2001). A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* **16**, 271-282.
- Law E, Fisher E, Eccleston C, Palermo TM. (2019). Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. Cochrane Database Syst Rev. **18**;3(3):CD009660. doi: 10.1002/14651858.CD009660.pub4
- Lebel A, Kropach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Huber-Yaron A, Davidovits M. Infections in Children With Nephrotic Syndrome: Twenty Years of Experience. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020 Jun;59(7):692-698. doi: 10.1177/0009922820908583. Epub 2020 Mar 1. PMID: 32116004.
- Limperger V, Franke A, Kenet G, Holzhauer S, Picard V, Junker R, Heller C, Gille C, Manner D, Kurnik K, Knoefler R, Mesters R, Halimeh S & Nowak-Gottl U. (2014). Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. An observational multicentre cohort study. *Thromb Haemost* **112**, 478-485.
- Lindström C, Åman J, Norberg A. (2010). Increased prevalence of burnout symptoms in parents of chronically ill children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* . **99**(3):427–432. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01586.x.

- Liu J, Deng F, Wang X, Liu C, Sun S, Zhang R, Zhang A, Jiang X, Yan W, Dou Y, Zhang Y, Xie L, Qian B, Shen Q, Xu H. (2024). Early Rituximab as an Add-On Therapy in Children With the Initial Episode of Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* **9(5)**:1220-1227. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1395. PMID: 38707815; P
- Lombel RM, Gipson DS & Hodson EM. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* **28**, 415-426.
- Mathew G, George AS, Deepthi RV, Rose W, Verghese VP, Varghese R, Veeraraghavan B, Agarwal I. Epidemiology and outcomes of pneumococcal sepsis in children with nephrotic syndrome in a developing country. *Pediatr Nephrol.* 2023 Jan;38(1):131-137. doi: 10.1007/s00467-022-05550-0. Epub 2022 Apr 14. PMID:35425998; PMCID: PMC9009986
- Mattoo TK & Mahmoud MA. (2000). Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* **85**, 343-345.
- Mazza D, Ward E, Makeneni S, Zee J, Laskin B, Denburg M. Association of COVID-19 vaccination with relapsed nephrotic syndrome and new onset nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2025 Sep;40(9):2855-2862. doi:10.1007/s00467-025-06778-2. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40261402
- Meena J, Bagga A (2020) Current perspectives in management of edema in nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 87:633–640
- Midtvedt K, Bergan S, Reisaeter AV et al. (2017). Exposure to mycophenolate and fatherhood. *Transplantation* **101(7)**, 214-217
- McIntyre P & Craig JC. (1998). Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* **34**, 314-317.
- Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J & Simon J. (2005). Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **20**, 914-919.
- Meuleman MS, Guilmin-Crépon S, Hummel A, Daugas E, Dumas A, Leye F, et al. (2022). Long-term health-related quality of life outcomes of adults with pediatric onset of frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Nephrol.* **35(4)**:1123-1134
- Mocan H, Erduran E & Karaguzel G. (1999). High dose methylprednisolone therapy in nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* **66**, 171-174.

- Morello W, Bernardi S, Puccio G, Bellotti AS, Preka E, Grapin M, Prévot M, Charbit M, Nittoli T, Gallieni M, Ghio L, Edefonti A, Boyer O, Montini G. (2025). Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Trough Level Monitoring in Children with Relapsing Nephrotic Syndrome. *CJASN* 20:1744-1752
- Mosteller RD. 1987. Simplified calculation of body-surface area. *NEJM* **317**, 1098-9.
- Nehring I, Riedel C, Baghi L, Moshammer-Karb T, Schmid R, von Kries R. (2015). Psychosoziale Lage von Familien mit chronisch kranken Kindern: Eine Befragung betroffener Eltern in Selbsthilfegruppen. *Gesundheitswesen*. **77(2)**:102–107. doi: 10.1055/s-0034-1372573.
- Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS & Barratt TM. (1994). Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* **71**, 522-526.
- Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. (2017). Impfen bei Immunsdefizienz. *Bundesgesundheitsbl.* 60:674-684
- Noone DG, Iijima K, Parekh R. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 392:61-74
- Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B & Trachtman H. (2005). Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **20**, 1265-1268.
- Pape L, Klein L, Gäckler A. (2025). Transition in der Nephrologie [Transition in nephrology]. *Inn Med (Heidelb)*. **66(6)**:572-578. German. doi: 10.1007/s00108-025-01917-1
- Pinquart M. (2013). Do the parent–child relationship and parenting behaviors differ between families with a child with and without chronic illness? A meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*. **38(7)**:708-21
- Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P & et al. (1993). Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **8**, 1326-1332.

- Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM & Craig JC. (2013). Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* **10**, Cd002290.
- Querfeld U, Dötsch J, Gellermann J et al. (2017). Diagnostik und Therapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter: Zusammenfassung der S2e-Leitlinie AWMF-Registernummer 166-001, federführend: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Monatsschr Kinderheilkd*. doi: 10.1007/s00112-017-0309-x
- Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A & Ghiggeri GM. (2015). Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* **26**, 2259-2266.
- Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, et al. (2021). Human or chimeric monoclonal anti-CD20 antibodies for children with nephrotic syndrome: a superiority trial. *J Am Soc Nephrol*. **32(10)**:2652-2663
- Ready Steady Go' and 'Hello to adult services' developed by the Transition Steering Group led by Dr Arvind Nagra, paediatric nephrologist and clinical lead for transitional care at Southampton, Children's Hospital, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust based on the work of: 1. S Whitehouse and MC Paone. Bridging the gap from youth to adulthood. *Contemporary Pediatrics*; 1998, December. 13-16. 2. Paone MC, Wigle M, Saewyc E. The ON TRAC model for transitional care of adolescents. *Prog Transplant* 2006; 16:291-302 3. Janet E McDonagh et al, *J Child Health Care* 2006;10(1):22-42.
- Rensen N, Gemke RJB, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL. (2017). Hypothalamic-pituitary- adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 11. Art. No.: CD008727. DOI: 10.1002/14651858.CD008727.pub4.
- Robinson C, Aman N, Arora H, Banh THM, Brooke J, Dhillon V, et al. (2025). Longitudinal medication adherence in children with nephrotic syndrome and association with disease outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. **26;40(12)**:2300-2308
- Ruth, EM, Landolt MA, Neuhaus TJ, Kemper MJ. (2004). Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr* **145**, 778-83.

- Rüth E-M, Kemper MJ, Leumann EP et al. (2005). Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* **147**, 202–207.
- Samuel SM, Takano T, Scott S, et al. Setting new directions for research in childhood nephrotic syndrome: results from a national workshop. *Can J Kidney Health Dis* 2017;4:2054358117703386.
- Schijvens AM, Dorresteyn EM, Roeleveld N, ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, van de Kar NCAJ, van den Heuvel LPWJ, Schreuder MF. (2017). REducing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome: the RESTERN study— protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study. *BMJ Open*, **7**;7:e018148. doi:10.1136/bmjopen-2017-018148
- Schijvens AM, Ehren R, Weber LT, Schreuder MF. (2019). The quest for optimal control of relapses in children with nephrotic syndrome. *Kidney Int*, **95**(3),717.
- Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guerin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V & Deschenes G. (2010). Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **25**, 1109-1115.
- Serramontmany E, Muñoz M, Fernández-Polo A, Morillo M, Gómez-Ganda L, Cañete-Ramírez C, Ariceta G (2020) Home albumin infusion therapy, another alternative treatment in patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Front Pediatr* 8:614535
- Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. (2019). Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int* **95**(1),210-218.
- Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P & Bagga A. (2015). Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* **87**, 217-224.
- Sinha MD, MacLeod R, Rigby E & Clark AG. (2006). Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **21**, 1848-1854.
- Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A & Sunderam KR. (1992). Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **6**, 247-250.

- Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M et al. (2014). Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* **81**,166–173.
- Suresh S, Upton J, Pham-Huy A, Posfay-Barbe KM, Michaels MG, Top KA, Avitzur Y, Burton C, Chong PP, Danziger-Isakov L, Dipchand AI, Hébert D, Kumar D, Morris SK, Nalli N, Ng VL, Nicholas SK, Robinson JL, Solomon M, Tapiero B, Verma A, Walter JE, Allen UD. (2019). Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. *Pediatr Transplant* **23(7)**, e13571
- Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, Das R, Rawat A & Singh S. (2014). Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clinical and experimental nephrology* **18**, 803-813.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J & Edelmann CM, Jr. (1997). Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* **8**, 769-776.
- Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:877-919.
- Uliniski T, Dubourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B & Cochat P. (2005). Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* **20**, 482-485.
- Vester U, Kranz B, Zimmermann S & Hoyer PF. (2003). Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* **18**, 661-664.
- Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtchenko E, et al. (2019). Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study). *BMJ Open*. **9**:e027011
- Veltkamp F, Teela L, Luijten MAJ, van Oers HA, Mak-Nienhuis EM, Haverman L, Bouts AHM; LEARNS consortium. Health-related quality of life of children with first onset steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2023 Oct;182(10):4605-4614. doi: 10.1007/s00431-023-05135-5. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548700

- Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet* 2023;**402**:809-24.
- Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Föll D, Garbe E, Hecht J, Müller-Ladner U, Niehues T, Überla K, Vygen-Bonnet S, Weinke T, Wiese-Posselt M, Wojcinski M, Fred Zepp F. (2019). Impfen bei Immundefizienz Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsbl* **62**, 494–515
- Wang CS, Troost JP, Wang Y, Greenbaum LA, Gibson K, Trachtman H, et al. (2022). Determinants of medication adherence in childhood nephrotic syndrome and associations of adherence with clinical outcomes. *Pediatr Nephrol*. **37(7)**:1585-1595.
- Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L & Liu A. (2012). Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **27**, 2073-2079.
- Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. (2022). Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life. *Arch Med Sci* **18(1)**:275-278
- Wang X, Tan DJ, Guan L, Shao Y, Wang J, Feng C, Fu H, Shen H, Zhu X, Rafay A, Mao J, Bai G. Assessment of health-related quality of life of children with idiopathic nephrotic syndrome and their caregivers in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2024 Oct 29;**22**(1):94. doi: 10.1186/s12955-024-02310-6.
- Watson AR, Taylor J, Rance CP & Bain J. (1986). Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertility and sterility* **46**, 331-333.
- Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;**33**:238-52.
- Weaver RG, James MT, Ravani P, et al. (2020). Estimating urine albumin-to-creatinine ratio from protein-to-creatinine ratio: Development of equations using same-day measurements. *JASN*; 31:591-601
- Webb NJA, Booth J, Brettell EA, Bockenbauer D, Christian M, Cook W, Finlay ER, Frew E, Gilbert RD, Hall AS, Hegde S, Ives NJ, Jones C, Koziell A, Maxwell H, McKeever K, Milford DV, Saleem MA; the PREDNOS 2 study group. (2014). The PREDNOS 2 study: short course daily prednisolone therapy at the time of upper respiratory tract infection in children with relapsing steroid sensitive nephrotic syndrome. *Trials* **15**, 147-159.

- Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E et al. (2019). Sixteen-week Versus Standard Eight-Week Prednisolone Therapy for Childhood Nephrotic Syndrome: The PREDNOS RCT. *Health Technol Assess* **23(26)**, 1-108
- Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM & Leonard MB. (2009). Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **24**, 503-513.
- Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y & Iijima K. (2015). A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* **87**, 225-232.
- Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z & Wu X. (2014). A prospective randomly controlled clinical trial on azithromycin therapy for induction treatment of children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* **173**, 509-515.

Versionsnummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	07-2019
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	24.03.2026
Nächste Überprüfung geplant:	24.03.2029

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