

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Retrospektive Analyse einer Kohorte pädiatrischer Patient:innen mit Nephrotischem
Syndrom im Rahmen des FOrMe-Registers**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Charlotte Fey
aus Göttingen

promoviert am 09. April 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Habbig
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Kann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. Sandra Habbig, Herr Dr. Rasmus Ehren

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Betreuung von Prof. Dr. Sandra Habbig und Dr. Rasmus Ehren in der Kindernephrologie der Uniklinik Köln durchgeführt. Die Erarbeitung des Studiendesigns erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Sandra Habbig und Dr. Rasmus Ehren, Betreuer. Die Daten der Patient:innen wurden von mir retrospektiv aus der ORBIS-Datenbank der kindernephrologischen Ambulanz und dem digitalen Archiv der Uniklinik Köln erfasst. Ich trug die Daten zunächst in das FOrMe-Register ein, indem ich für jede:n Patient:in einen neuen Fall anlegte. Die Daten des Registers wurden am 1.2.2021 durch Dr. Rasmus Ehren extrahiert und initial in Excel erfasst. Anschließend wurden die Daten von mir in IBM® SPSS® Version 28.0.1.0 für Mac übertragen und mit Hilfe des Programms ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.01.2024

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Sandra Habbig für die kontinuierliche tatkräftige Unterstützung.

Danken möchte ich außerdem meinem Betreuer Herrn Dr. med. Rasmus Ehren.

Dank gilt auch meiner Familie und meinen lieben Freund:innen für Unterstützung aller Art.

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
2	ZUSAMMENFASSUNG	9
3	EINLEITUNG	10
3.1	DAS NEPHROTISCHE SYNDROM DES KINDESALTERS	10
3.1.1	<i>Definition und Epidemiologie</i>	<i>10</i>
3.1.2	<i>Einteilung des Nephrotischen Syndroms</i>	<i>10</i>
3.1.2.1	Ansprechen auf eine Therapie mit Steroiden	10
3.1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	12
3.1.2.3	Histologische Veränderungen	15
3.1.2.4	Patient:innenalter bei Erstmanifestation	15
3.1.3	<i>Diagnostik</i>	<i>16</i>
3.1.4	<i>Klinik.....</i>	<i>18</i>
3.1.5	<i>Therapie</i>	<i>18</i>
3.1.5.1	Therapie bei Erstmanifestation	19
3.1.5.2	Therapie von Rezidiven und zur Remissionserhaltung des SSNS	20
3.1.5.3	Therapie des SRNS	21
3.1.5.4	Steroid-sparende Medikamente	23
3.1.5.5	Supportive Therapie	25
3.1.6	<i>Komplikationen</i>	<i>26</i>
3.1.6.1	Infektionen	26
3.1.6.2	Thromboembolien	27
3.1.6.3	Lungenödem	27
3.1.6.4	Psychosoziale Komplikationen	27
3.1.6.5	Weitere Komplikationen	28
3.1.7	<i>Prognose</i>	<i>28</i>
3.2	DAS FORME-REGISTER.....	28
3.3	FRAGESTELLUNG, ZIELSETZUNG	30
4	MATERIAL UND METHODEN	31
4.1	STUDIENDESIGN	31
4.2	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	31
4.3	DATENERHEBUNG MITTELS FORME-REGISTER.....	32
4.4	AUSWERTUNG.....	33
4.4.1	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>33</i>
4.4.2	<i>Beschreibung der Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom und Evaluation des FoRMe-Registers.....</i>	<i>33</i>
5	ERGEBNISSE.....	33
5.1	ANWENDBARKEIT DES FORME-REGISTERS.....	33
5.2	DATEN DER KOHORTE	34
5.2.1	<i>Basisdaten und Beschreibung der Kohorte.....</i>	<i>34</i>
5.2.2	<i>Patient:innen mit nicht-genetischer Form des Nephrotischen Syndroms</i>	<i>36</i>
5.2.2.1	Rezidivhäufigkeit	36
5.2.2.2	Vergleich der Patient:innen mit männlichem versus weiblichem Geschlecht	36
5.2.2.3	Vergleich der Patient:innen mit SSNS versus SRNS	37
5.2.2.4	Therapie	38
5.2.2.4.1	Häufigkeit der Einnahme von steroid-sparenden Immunsuppressiva	38
5.2.2.4.2	Vergleich der Einnahme von einem Immunsuppressivum vs. > einem Immunsuppressivum	39
5.2.3	<i>Patient:innen mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms</i>	<i>40</i>
5.2.3.1	Mutation des <i>TPRKB</i> -Gens	41
5.2.3.1.1	Patient #25	41
5.2.3.1.2	Das Galloway-Mowat-Syndrom und bisher identifizierte Varianten des <i>TPRKB</i> -Gens	42
5.2.3.2	Mutation des <i>FAT1</i> -Gens.....	43
5.2.3.2.1	Patient #27	43
5.2.3.2.2	Bisher identifizierte Varianten des <i>FAT1</i> -Gens.....	44
5.2.3.3	Mutation des <i>ACTN4</i> -Gens.....	47
5.2.3.3.1	Patientin #28	47

5.2.3.3.2	Patient #30	48
5.2.3.3.3	Bisher identifizierte Varianten des <i>ACTN4</i> -Gens	48
6	DISKUSSION.....	50
6.1	ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	50
6.2	ANWENDBARKEIT DES FORME-REGISTERS.....	51
6.2.1	<i>Fazit nach Auswertung der Daten der ersten 25 Patient:innen des Registers.....</i>	<i>51</i>
6.2.2	<i>Verwendung im Klinikalltag und Ideen für eine Weiterentwicklung des Registers</i>	<i>52</i>
6.3	VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER WESENTLICHEN EIGENEN ERGEBNISSE AUS DER KOHORTE UND DER LITERATUR.....	52
6.3.1	<i>Vergleich der Basisdaten unserer Kohorte mit beschriebenen Studienkohorten</i>	<i>53</i>
6.3.2	<i>SSNS versus SRNS</i>	<i>54</i>
6.3.3	<i>Auswahl der therapeutischen Strategien</i>	<i>55</i>
6.4	PATIENT:INNEN MIT GENETISCHEN FORMEN DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS.....	56
6.5	KRITISCHE BETRACHTUNG UND LIMITIERUNG DER STUDIENERGEBNISSE	59
6.6	RELEVANZ, PRAKTISCHE KONSEQUENZEN UND AUSBLICKE	60
7	LITERATURVERZEICHNIS	63
8	ANHANG.....	71
8.1	TABELLENVERZEICHNIS	71

1 Abkürzungsverzeichnis

ABD	actin binding domain
ACE	Angiotensin converting enzyme
<i>ACTN4</i>	Alpha-Actinin-4
AD	autosomal-dominant
AR	autosomal-rezessiv
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-II	Angiotensin-II
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD20	Cluster of differentiation 20
CHT	Chemotherapie
CKD	chronic kidney disease
CMV	Zytomegalievirus
CNIs	Calcineurininhibitoren
CsA	Ciclosporin A
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DMS	Diffuse mesangiale Sklerose
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Einzel dosis
Fam	Familie
<i>FAT1</i>	Atypisches Cadherin 1
FOrMe	The German Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease Registry
FPE	Foot process effacement

FRNS	Frequent Relapser
FSGS	Fokal-Segmentale Glomerulosklerose
GAMOS	Galloway-Mowat-Syndrom
GN	Glomerulonephritis
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
h	Stunde
Hep B	Hepatitis B
HLA	human leucocyte antigen system
hom	homozygot
INR	International Normalized Ratio
IRNS	Infrequent Relapser
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KEOPS	kinase, endopeptidase and other proteins of small size
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
<i>LAGE3</i>	L Antigen Family Member 3
LDL	Low-Density-Lipoprotein
Max	Maximum
MCN	Minimal Change Nephropathie
mg	Milligramm
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
Min	Minimum
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis

MesPGN	Mesangial proliferative Glomerulonephritis
NE	Nephrektomie
n.a.	nicht auswertbar
NS	Nephrotisches Syndrom
OSGEP	O-sialoglycoprotein endopeptidase
p.o.	per os
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RT	Radiotherapie
RTX	Rituximab
SDNS	Steroid-Abhängiges Nephrotisches Syndrom
SRNS	Steroid-Resistentes Nephrotisches Syndrom
SSNS	Steroid-Sensibles Nephrotisches Syndrom
Stabw	Standardabweichung
<i>TP53RK</i>	Tumor Protein 53 Regulating Kinase
<i>TPRKB</i>	Tumor Protein Regulating Kinase Binding Protein
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
uProt/uKrea-Quotient	Urin-Eiweiß- zu Urin-Kreatinin-Quotient
V. jugularis int. re.	Vena jugularis interna rechts
<i>WDR73</i>	WD Repeat Domain 73
ZNS	zentrales Nervensystem
Z. n.	Zustand nach

2 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zur Evaluation des FOrMe-Registers erfasst die Daten der ersten 25 eingegebenen pädiatrischen Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom in einer retrospektiven Analyse mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 64,2 Monaten. Die Daten wurden von mir aus ORBIS erfasst, in das Register eingetragen und anschließend in eine Exceltabelle extrahiert und mit SPSS ausgewertet. Die Kohorte umfasste 25 Patient:innen, davon 4 mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms und kausalen Mutationen in den Genen: *TPRKB*, *FAT1* und *ACTN4*. Es erfolgte eine deskriptive Analyse der Kohorte sowie Einzelfallbeschreibungen und eine Einordnung in den derzeitigen Forschungsstand der Patient:innen mit kausalen Mutationen. Es konnte ein positives Fazit bezüglich der Anwendung des FOrMe-Registers gezogen werden.

3 Einleitung

3.1 Das Nephrotische Syndrom des Kindesalters

3.1.1 Definition und Epidemiologie

Definiert wird das Nephrotische Syndrom des Kindesalters in der AWMF-Leitlinie (S2e) (letzte Aktualisierung: 06/2020) als die Kombination aus einer großen Proteinurie ($\geq 40 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF)/h bzw. $\geq 1 \text{ g/m}^2$ KOF/Tag) und einer daraus resultierenden Hypalbuminämie ($< 25 \text{ g/L}$) im Serum. Häufig kommt es zu einer sekundären Hyperlipidämie mit erhöhtem Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie erhöhten Triglyzeriden. Klinisch am dominantesten zeigen sich die auftretenden Ödeme, die jedoch auch fehlen können und insbesondere bei der Erstmanifestation des Nephrotischen Syndroms auftreten.¹⁻³

Das Nephrotische Syndrom gehört mit einer Inzidenz von 250 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen^{3,4}. Dennoch ist es unter den Glomerulopathien in der Pädiatrie die Häufigste¹. Die Inzidenz ist zudem regionsabhängig: während sie bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland zwischen 2005-2006 1,8/100.000 betrug³, waren es in Nordamerika 2-3/100.000^{5,6}. In der asiatischen Bevölkerung ist die Inzidenz um das 6-fache höher. Von dem Steroid-Sensiblen Nephrotischen Syndrom (SSNS) sind doppelt so viele Jungen wie Mädchen betroffen. Mehr als die Hälfte der Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom erleben einen komplizierten Verlauf³.

3.1.2 Einteilung des Nephrotischen Syndroms

Das Nephrotische Syndrom kann anhand folgender Kriterien eingeordnet werden:

- Ansprechen auf die Therapie mit Steroiden
- Ätiologie
- Histopathologische Veränderungen
- Alter bei Erstmanifestation³

Diese Kriterien werden im Folgenden näher erläutert.

3.1.2.1 Ansprechen auf eine Therapie mit Steroiden

Das Nephrotische Syndrom wird anhand seines Ansprechens auf die Therapie mit Steroiden eingeteilt.

Die Therapie bei Erstmanifestation erfolgt entsprechend der aktuellen AWMF-Leitlinie mit initial $60 \text{ mg Prednison/m}^2$ KOF und Tag p.o. für 6 Wochen (max. 80 mg/Tag) und

anschließend 40 mg Prednison/m² KOF und Tag, jeden 2. Tag alternierend, p.o. für 6 Wochen (max. 60 mg/Tag) (Weiteres dazu siehe 3.1.5.1 „Therapie bei Erstmanifestation“).

Je nach Ansprechen der Symptomatik auf die Therapie mit Glukokortikoiden unterscheidet man das SSNS vom Steroid-Resistenten Nephrotischen Syndrom (SRNS)^{3,7}. Das SSNS ist mit 90% der Fälle deutlich häufiger als das SRNS⁸.

Bei dem **SSNS** kommt es definitionsgemäß nach einer Steroidgabe (60 mg Prednison/m² KOF und Tag) innerhalb von 4 Wochen zu einer Remission¹⁻³.

Von einer Remission wird hierbei gesprochen, wenn sich die zuvor gemessene Proteinurie an 3 aufeinanderfolgenden Tagen rückläufig zeigt. Im Sammelurin heißt dies < 100 mg/m² KOF und Tag (oder < 4 mg/m² KOF und h) und im morgendlichen Spontanurin ein Urin-Eiweiß- zu Urin-Kreatinin-Quotient (uProt/uKrea-Quotient) von < 0,2 g/g bzw. ein negativer Befund oder eine Spur im Urinteststreifen.³

Eine Teilremission hingegen bezeichnet eine Reduktion der Proteinurie um > 50% sowie einen uProt/uKrea-Quotienten von < 2 g/g und > 0,2 g/g.³

Für das **SRNS** findet man keine derart einheitliche Definition. Die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und die American Academy of Pediatrics konstatiert eine Steroidresistenz bereits bei ausbleibender Remission nach einer Gabe von 60 mg Prednison/m² KOF und Tag über 4 Wochen⁹. Währenddessen wird von der Société de Néphrologie Pédiatrique und der International Study of Kidney Disease in Children eine prolongierte Steroid-Gabe empfohlen, um ein Steroidansprechen sicher auszuschließen. Diese Empfehlung erfolgt vor dem Hintergrund, dass ein kleiner Anteil der Patient:innen erst nach prolongierter Steroid-Gabe in Remission gelangt und dieser Anteil nicht fälschlicherweise als steroid-resistent klassifiziert werden soll.^{3,4}

Eine weitere Form stellt das Steroid-Abhängige Nephrotische Syndrom (**SDNS**) dar. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass es unter alternierender Therapie oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Prednison zu einem Rezidiv kommt.¹⁻³

Eine weitere Unterteilung der Nephrotischen Syndrome erfolgt anhand der auf die Remission folgenden Rezidive. Nur etwa 20% der Patient:innen zeigen keine Rezidive nach Erstmanifestation^{10,11}. Der Großteil der Kinder mit SSNS zeigt mindestens ein Rezidiv¹².

Ein Rezidiv wird definiert als ein Wiederauftreten der Proteinurie an mindestens 3 aufeinander folgenden Tagen. Im Sammelurin zeigt sich dann eine Eiweißausscheidung von > 1 g/m² KOF und Tag (oder > 40 mg/m² KOF und h) oder im Urinstreifentest des morgendlichen Spontanurins der Befund ≥ 2+ bzw. ein uProt/uKrea-Quotient von > 2 g/g.¹⁻³

Von der selten rezidivierenden Form des Nephrotischen Syndroms oder einem „Infrequent relapser“ (**IRNS**) wird gesprochen, kommt es zu < 4 Rezidiven innerhalb von 12 Monaten oder zu < 2 Rezidiven innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation.

Bei der häufig rezidivierenden Form oder einem „Frequent relapser“ (**FRNS**) folgen ≥ 4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten bzw. ≥ 2 innerhalb von 6 Monaten.

Das FRNS und das SDNS machen 50% der steroid-sensiblen Fälle mit Rezidiven aus¹³.

Derzeit gibt es keine zuverlässigen klinischen Indikatoren für das Ansprechen auf Steroide. Daher kann eine Vorhersage bezüglich des Krankheitsverlaufes vorerst nicht getroffen werden¹⁴.

3.1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Beim Nephrotischen Syndrom liegt eine Schädigung des glomerulären Filters vor. Differenziert wird zwischen einer primären und einer sekundären Schädigung, wobei die primäre Form im Kindesalter sehr viel häufiger vorkommt^{1,2,4}.

Zu den primären Ursachen zählen genetische und immunologische Pathologien, wobei wir bei Letzteren von einem idiopathischen Nephrotischen Syndrom sprechen, da die exakte Immunpathogenese zur Zeit noch nicht genau bekannt ist³.

Das SSNS ist meist immunologisch bedingt. T- und B-Zell-Dysfunktionen scheinen dabei von besonderer Bedeutung¹⁵. Bislang konnten mehrere Hinweise geliefert werden, die eine Beteiligung von dysfunktionalen T-Zellen an der Pathogenese des Nephrotischen Syndroms zeigen. So legt beispielsweise der therapeutische Effekt des Calcineurininhibitors (CNI) Ciclosporin A (CsA), der hauptsächlich gegen T-Zellen wirksam ist, bei Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom eine Beteiligung von T-Zellen nahe^{16,17}. Gestützt wird diese Annahme zusätzlich durch die Beobachtung eines Rückgangs der Proteinurie bei einigen Patient:innen, erkrankten diese an einer Masern-Infektion. Eine Masern-Infektion führt zu einer Inhibition der zellulären Immunantwort^{18,19}. Bei Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom konnten zudem Veränderungen ihrer T-Zellen beschrieben werden²⁰. Dennoch kann eine Dysfunktion der T-Zellen die Pathogenese des Nephrotischen Syndroms nicht vollständig erklären, da CNIs beispielsweise nicht immer zu einer Remission des idiopathischen Nephrotischen Syndroms führen¹⁵. Nach neueren Erkenntnissen spielt auch die Dysfunktion der B-Zellen eine bedeutende Rolle. Nachweislich findet sich eine erhöhte B-Zell-Anzahl bei einem Teil der Patient:innen mit idiopathischem Nephrotischen Syndrom und eine wiederum reduzierte Anzahl nach Erreichen einer Remission^{21,22}. Einen wichtigen Hinweis liefert ebenso die Tatsache, dass die Behandlung von Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom mit Rituximab (RTX) in einigen Fällen eine positive Wirkung auf ihren Krankheitsverlauf zeigt. RTX

ist ein monoklonaler Antikörper, der an das Antigen CD20 von B-Zellen bindet und so deren Apoptose einleitet¹⁵.

Anders als beim SRNS wurden für das SSNS bisher keine einzelnen krankheitsverursachenden Gene identifiziert. Studien legen jedoch eine genetische Prädisposition für das Auftreten des SSNS nahe²³. Es konnte bei dem SSNS allerdings bisher in keiner dieser Studien eine monogene Vererbung nachgewiesen werden. Eine zum Teil familiäre Häufung des SSNS lässt eine genetische Ursache jedoch vermuten²⁴. Ca. 3% der Kinder mit SSNS haben eine:n Verwandte:n ersten Grades mit derselben Erkrankung²³. Es wird von Varianten des Genoms ausgegangen, die als Risikofaktoren für das Auftreten eines SSNS gelten, jedoch als alleiniger verursachender Faktor nicht ausreichen²⁵⁻²⁷. Die meisten Risikoallele liegen in nichtcodierenden Regionen des Genoms²⁸, die teilweise relevant für die Regulation anderer Gene sind. Die Varianten können sich untereinander beeinflussen und so zur Krankheitsentwicklung beitragen²⁹. Für das Identifizieren von Varianten, die innerhalb sowie auch außerhalb von codierenden Regionen liegen, eignen sich genomweite Assoziationsstudien (GWAS). Mittels Marker werden dabei im gesamten Genom Unterschiede in der Frequenz von Allelen zwischen erkrankten und gesunden Individuen aufgedeckt und so potenzielle Risikovariationen identifiziert. Die stärksten Assoziationen mit dem SSNS wurden hierbei in der *HLA-DR/DQ*-Region entdeckt²³. Gbadegesin et al.³⁰ fanden erstmalig Varianten in der *HLA-DQA1/B1*-Region in einer asiatischen Kohorte. Die Varianten konnten von mehreren anderen Studien bestätigt werden³⁰⁻³². Es zeigte sich, dass eine erhöhte Anzahl an Risikoallelen mit einem erhöhten Risiko für ein SSNS und einem früheren Manifestationszeitpunkt einhergehen. Dass die Risikovarianten in relevanten Bereichen der HLA-Gene liegen, demonstriert die Rolle des Immunsystems bei der Pathogenese des SSNS. Es wurden zudem auch Varianten außerhalb der HLA-Region entdeckt, die mit dem SSNS assoziiert sind. Zu ihnen gehören Varianten in der *NPHS1-IRREL2*-Region und der *TNFSF15*-Region, die Jia et al.³³ bei japanischen Kindern mit SSNS entdeckten. Die größten genetischen Risikofaktoren für das SSNS bleiben jedoch die Allele der HLA-Region, da mit dem SSNS assoziierte Varianten dort in unterschiedlichen Populationen bestätigt werden konnten²³. Meist ist das SSNS jedoch idiopathisch.

Dem SRNS wiederum, der kleineren Subgruppe des Nephrotischen Syndroms, liegt häufiger eine genetische Ursache zugrunde. Bei 30-50% der SRNS-Patient:innen findet sich eine hereditäre Ursache, bei der kongenitalen Form sogar bei einem noch größeren Anteil^{7,34-37}.

Es wurden bereits mehr als 50 Gene beschrieben, die für ein SRNS ursächlich sein können^{4,6}. Der Zeitpunkt der Erstmanifestation des SRNS hängt von dem jeweils mutierten Gen ab. Bei dem kongenitalen und infantilen Nephrotischen Syndrom lassen sich meist Varianten in Genen wie dem *NPHS1*-, *NPHS2*-, *WT1*- und dem *LAMB2*-Gen nachweisen, während Patient:innen

mit einer Manifestation nach dem ersten Lebensjahr eher Mutationen in Genen wie dem *NPHS2*-, *ACTN4*-, *INF2*-, *TRPC6*- und dem *PAX2*-Gen aufweisen^{35,38}. Die Wahrscheinlichkeit, eine ursächliche Mutation zu identifizieren, steht im umgekehrten Verhältnis zum Alter bei Erstmanifestation und steigt mit einer positiven Familienanamnese oder dem Vorliegen extrarenaler Manifestationen³⁹. Wegen einer starken genetischen Heterogenität und einer damit geringen Trefferquote beim hereditären SRNS, das nicht von Geburt an besteht, werden im Rahmen der Ursachenklärung seltener einzelne Gene untersucht, sondern eher Methoden wie das Next Generation Sequencing oder ein Whole Exome Sequencing durchgeführt. Bei dieser Diagnostik können komplette Exome auf Mutationen untersucht werden. Typischerweise werden die ursächlichen Gene für das SRNS bei pädiatrischen Patient:innen autosomal-rezessiv vererbt. Bei Patient:innen, die an einer autosomal-dominant vererbten Form erkrankt sind, liegt der Erkrankungsbeginn meist im Erwachsenenalter. Die Dominanz der Erkrankung ist häufiger variabel^{4,40,41}. Seltener kann das SRNS auch Teil eines genetisch bedingten Syndroms sein und bei einem:einer Patient:in somit neben weiteren extrarenalen Symptomen bestehen. Ein Beispiel stellt das Galloway-Mowat-Syndrom Typ 5 dar, bei dem es neben einem früh auftretenden SRNS zu fazialen Dysmorphien, Mikrozephalie und weiteren ZNS-Anomalien kommt. Genetische Ursachen können Varianten im *WDR73*- oder *TPRKB*-Gen sein⁴².

Der Nachweis einer genetischen Ursache, die das Nephrotische Syndrom bedingt, ist ausschlaggebend für die weitere Behandlung. Bei einem molekulargenetischen Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation, wird zumeist die immunsuppressive Therapie abgesetzt bzw. gar nicht erst eingeleitet. Zudem können krankheitsverursachende Mutationen in einigen Genen, die Enzyme des Coenzym-Q10-Signalwegs kodieren, mittels Substitution dieser Enzyme behandelt werden^{43,44}. Darüber hinaus kann durch den Nachweis einer kausalen Mutation das in genetischen Formen extrem niedrige Risiko für eine Rekurrenz des Nephrotischen Syndroms nach einer Nierentransplantation ausschlaggebend für das weitere therapeutische Prozedere sein^{41,45}.

Liegt dem SRNS keine genetische Ursache zugrunde, ist es meist durch im Blut zirkulierende Faktoren bedingt. Als Hinweis dafür gilt, dass es nach einer Nierentransplantation von SRNS-Patient:innen häufig zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung kommt^{15,46}. Weitere Studien, wie zum Beispiel die von Le Berre et al.⁴⁷ oder Gallon et al.⁴⁸, konnten die Theorie der zirkulierenden Faktoren stützen. Als solche zirkulierenden Faktoren wurden beispielsweise Hemopexin, Cardiotrophin-like cytokine 1 und weitere beschrieben¹⁵.

Sekundär kann die Schädigung des glomerulären Filters der Niere beispielsweise durch eine Infektion (z.B. Hepatitis B (Hep B), Zytomegalie-Virus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV),

Malaria), durch einen Tumor, durch Toxine oder durch hämodynamische Veränderungen (z.B. Sichelzellanämie, Thrombose der Nierenarterie) verursacht werden⁴⁹.

3.1.2.3 Histologische Veränderungen

Der histologische Befund bei einem:einer Patient:in mit Nephrotischem Syndrom kann sich unterschiedlich darstellen. Am häufigsten (in 77% der Fälle) liegt eine Minimal Change Nephropathie (MCN) vor. Mit deutlichem Abstand an 2. Stelle (9% der Fälle) steht die Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS), an 3. Stelle (6% der Fälle) die Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN). Seltener sind die Mesangial proliferative Glomerulonephritis (MesPGN), die Diffuse mesangiale Sklerose (DMS) und die Membranöse Glomerulonephritis (MGN).³

Bei Patient:innen mit einem SRNS stellt die FSGS den häufigsten histopathologischen Befund dar.⁶

3.1.2.4 Patient:innenalter bei Erstmanifestation

Innerhalb der Kategorie Alter bei Erstmanifestation kann eine Unterteilung in folgende Gruppen vorgenommen werden:

0-3 Monate	Kongenitales Nephrotisches Syndrom
4-12 Monate	Infantiles Nephrotisches Syndrom
1-10 Jahre	Idiopathisches Nephrotisches Syndrom
10-18 Jahre	Juveniles Nephrotisches Syndrom

Tabelle 1: Unterteilung des Nephrotischen Syndroms nach Alter bei Erstmanifestation

Für diese Gruppen sind bestimmte Merkmale der zuvor genannten Kriterien besonders typisch, wodurch sich ein bestimmtes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen ergibt. So lässt sich beim kongenitalen und infantilen Nephrotischen Syndrom häufig eine hereditäre Ursache, also eine Mutation, die für ein Protein des glomerulären Filters kodiert, finden⁶. Der Anteil der Patient:innen, bei denen eine krankheitsverursachende Mutation als Ursache gefunden wird, sinkt laut vorangegangener Studien mit zunehmendem

Erstmanifestationsalter^{37,50}. Zudem weisen Patient:innen dieser oben genannten Gruppen oft ein SRNS auf. Das Vorliegen eines SRNS und einer genetischen Mutation korreliert daher auch miteinander. Für die Altersgruppe 1-10 Jahre, in der das Nephrotische Syndrom am häufigsten auftritt, ist die Ursache meist idiopathisch und die Patient:innen sprechen auf eine Glukokortikoidtherapie an. In dieser Altersgruppe ist außerdem der Biopsiebefund einer MCN besonders häufig. Innerhalb der Altersgruppe 10-18 Jahre besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein SRNS und einen anderen biopsischen Befund als die MCN, z.B. eine FSGS.³

3.1.3 Diagnostik

Der Fokus der klinischen Untersuchung liegt auf exakter Detektion der Ausprägung und Lokalisation von Ödemen und Ergüssen, der Diurese, der Verlaufsbeurteilung des Körpergewichts sowie des arteriellen Blutdrucks.²

Zur Diagnosestellung erfolgt eine Eiweißbestimmung im Urin und im Serum³. Im Urin zeigt sich eine selektive Proteinurie: Der Albuminanteil liegt meist bei > 80% und das Serumalbumin bei < 25g/l².

Anschließend ist es wichtig zu prüfen, ob ein sekundäres Nephrotisches Syndrom vorliegt. Anzeichen dafür stellen z.B. eine Hämaturie, eine arterielle Hypertension, eine beeinträchtigte Nierenfunktion sowie Hautveränderungen dar¹.

Weitere oft veränderte Serum-Parameter sind eine Konzentrationserhöhung des Cholesterins und der Triglyzeride sowie eine erniedrigte Gesamtkalziumkonzentration durch die Hypalbuminämie. Zudem sollten im Blut folgende Befunde erhoben werden: großes Blutbild, Differentialblutbild, Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Elektrolyte, Protein, Albumin, Elektrophorese, Leberenzyme und eine venöse Blutgasanalyse. An immunologischen Parametern sollten die Komplementproteine C3 und C4 sowie die Immunglobuline A und G erhoben werden.

Untersuchungen des Urins sollten die Erhebung des Urinstatus mittels Teststreifen und die Mikroskopie, ein Sammelurin für die Bestimmung der quantitativen Eiweißausscheidung sowie die Bestimmung des uProt/uKrea-Quotienten beinhalten.

Zur Gerinnungsdiagnostik gehört die Bestimmung der INR (International Normalized Ratio) bzw. des Quick-Wertes, des Fibrinogens und des Antithrombin III-Wertes. Ein Thrombophiliescreening wäre bei thromboembolischen Komplikationen, einer positiven Familienanamnese bezüglich dieser sowie einer persistierenden Hypalbuminämie indiziert.²

Mit einer Sonographie soll die Echogenität und Nierengröße bestimmt, sowie ein Aszites, ein Pleuraerguss oder eine Nierenvenenthrombose ausgeschlossen werden.²

Für eine thorakale Röntgenuntersuchung besteht die Indikation bei selten auftretenden pulmonalen Symptomen oder dem Verdacht auf ein mit dem Nephrotischen Syndrom assoziierten Lymphom^{1,2}.

Ausgeschlossen werden sollten Differentialdiagnosen wie eine Leberzirrhose, eine kongestive Kardiomyopathie, eine Amyloidose oder eine Proteinverlust-Enteropathie.²

Eine Indikation für eine Nierenbiopsie stellen folgende Gegebenheiten dar: ein atypisches Patient:innenalter bei Erstmanifestation (siehe 3.1.2.4 „Patient:innenalter bei Erstmanifestation“), ein SRNS, zusätzliche Symptome eines nephritischen Syndroms und der Verdacht auf eine Systemerkrankung². Durch die Biopsie kann eine primäre Podozytopathie (MCN, FSGS oder DMS) nachgewiesen werden. Darüber hinaus ermöglicht der Befund eine Einstufung von tubulärer Atrophie, interstitieller Fibrose und Glomerulosklerose als prognostische Marker^{51,52}.

Eine molekulargenetische Diagnostik kann unter bestimmten Bedingungen indiziert sein. Die Sanger-Sequenzierung zur Einzelgen-Analyse stellt dabei eher eine Option bei dem kongenitalen SRNS mit seiner geringen genetischen Heterogenität als beim infantilen und juvenilen SRNS dar. Das kongenitale SRNS zeigt eine hohe Trefferquote für Mutationen in den Genen *NPHS1*, *NPHS2* und *WT1*. Bessere diagnostische Optionen bei einer großen Variabilität an möglichen betroffenen Genen bieten die Gen-Panel-Diagnostik oder die Exom- oder Genomanalyse⁴. Der pathologische Befund einer molekulargenetischen Testung indiziert beispielsweise das Absetzen einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie und ist damit entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen⁶. Es ist daher wichtig, Patient:innen zu identifizieren, bei denen eine genetischen Testung sinnvoll ist⁵³. Studien zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine krankheitsverursachende Mutation zu detektieren, wenn Patient:innen eine fehlende Remission und fehlende Ödeme, eine positive Familienanamnese, extrarenale Symptome, ein junges Manifestationsalter sowie eine Blutsverwandtschaft der Eltern aufweisen konnten^{6,41}. Weitere Vorteile einer molekulargenetischen Testung sind: das Aufdecken einer SRNS-Form, die möglicherweise einer Behandlung zugänglich ist (zB. Co-Enzym Q10), das Ermöglichen einer genaueren Einschätzung des Risikos eines erneuten Auftretens nach einer Nierentransplantation und eine möglicherweise angemesseneren Behandlung extrarenaler Symptome.

Der Beginn eines Rezidivs soll im Optimalfall durch den:die Patient:in selbst oder die Eltern mittels Urinstreifen diagnostiziert werden.³

3.1.4 Klinik

Bei der Erstmanifestation bestehen meist Ödeme. Typisch sind die morgendlichen Lidödeme, daneben zeigen sich auch Skrotalödeme, prätibiale Ödeme, Anasarka, Pleuraergüsse oder Aszites. Durch die Ödeme kommt es bei dem:der Patient:in zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Kennzeichnend ist außerdem eine Hypovolämie sowie eine dadurch bedingte hypotherme Haut der distalen Extremitäten. Die hohe Eiweißausscheidung führt bei den Patient:innen oft zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz und Diarrhö. Eine bei Erstmanifestation bereits bestehende arterielle Hypertonie stellt einen Risikofaktor für eine später auftretende chronische Glomerulopathie dar³.

Klinische Unterschiede zwischen dem SSNS und dem SRNS zeigen sich bei Erstmanifestation zunächst nicht. Einige sind jedoch im weiteren Verlauf besonders prägnant. Anders als bei dem SSNS zeigen 50-80% der Patient:innen mit SRNS eine Mikrohämaturie. Zudem kommt es bei einem Großteil der Patient:innen mit Steroidresistenz zu einer chronischen Niereninsuffizienz, dies insbesondere bei Patient:innen, die eine Erstmanifestation einer hereditären Form in frühem Alter zeigen⁴. In Studien ist dargestellt, dass es bei bis zu 83% dieser Patient:innen zu einer terminalen Niereninsuffizienz kommt³⁴. Durch die fortschreitende Niereninsuffizienz und die Überwässerung kommt es außerdem eher zu einem arteriellen Hypertonus. SRNS-Patient:innen, deren Erkrankung wiederum nicht genetisch bedingt ist, weisen eine deutlich bessere Prognose bezüglich ihres Nierenüberlebens auf⁴.

3.1.5 Therapie

Ziele der Therapie des SSNS sind in der S2e-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)² und in internationalen Leitlinien (z.B. in der KDIGO⁵⁴) einheitlich: Es soll so schnell wie möglich eine Remission erreicht und die Anzahl der Rezidive gering gehalten werden, um mögliche Komplikationen der akuten Phase der Proteinurie zu vermeiden. Außerdem soll die Therapie möglichst wenig Nebenwirkungen mit sich bringen.³

Der erläuterte Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und dem idiopathischen Nephrotischen Syndrom (siehe 3.1.2.2 „Ätiologie und Pathogenese“) bestimmt die Therapie. Die Suppression des Immunsystems von Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom führt zu einer Remission, während die Aktivierung des Immunsystems eine Proteinurie hervorruft. Remissionsinduzierend wirken z.B. immunsuppressive Medikamente³, während das Immunsystem stimulierende Ereignisse, wie Infektionen, Allergien oder Impfungen, zu einer Erstmanifestation oder einem Rezidiv des Nephrotischen Syndroms führen können.^{55,56}

3.1.5.1 Therapie bei Erstmanifestation

Die Standardtherapie bei Erstmanifestation (gemäß der Empfehlung der GPN) besteht aus initial 60 mg Prednison/m² KOF und Tag p.o. für 6 Wochen (max. 80 mg/Tag) mit anschließend 40 mg Prednison/m² KOF und Tag, jeden 2. Tag alternierend, p.o. für 6 Wochen (max. 60 mg/Tag). Im Falle einer Steroidsensitivität wird so durchschnittlich innerhalb von 7-14 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Remission induziert. Die medikamentöse Behandlung ist unumgänglich, da eine Zunahme der Ödeme, ein akutes Nierenversagen und bakterielle Infekte lebensbedrohlich werden können. Dieses Therapieregime ist mit einer Rezidivrate von 51% innerhalb von 24 Monaten nach dieser Erstbehandlung assoziiert^{1-3,57}.

Über die Frage des Nutzens eines verlängerten Behandlungszeitraums mit Prednison über den oben genannten Zeitraum hinaus konnten mehrere Studien Aufschluss geben. Die Ergebnisse einer Studie der Japanese Society of Kidney Disease in Children⁵⁸ sowie Ergebnisse der PREDNOS Studie in der UK^{11,59} sprechen für einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen und gegen eine Verlängerung über 12 Wochen hinaus. Den Nutzen einer Therapie über 12 Wochen hinaus widerlegte ebenso eine Studie aus den Niederlanden¹⁰, sowie eine Studie aus Indien⁶⁰. Die Cochrane Group fasst in ihrer aktuellsten Metaanalyse⁶¹ die Ergebnisse zusammen und konstatiert: Ein Behandlungszeitraum von 12 Wochen im Vergleich zu einem 8-wöchigen zeigt eine Risikoreduktion von 20% für das Auftreten von Rezidiven und eine Risikoreduktion von 38% für das Auftreten von „Frequent relapsen“. Weiter wird festgestellt, dass ein Behandlungszeitraum von über 12 Monaten keinen signifikanten Nutzen zeigt.

Ein Ausschleichen der Glukokortikoide wird nicht empfohlen¹. Nach abruptem Absetzen einer Glukokortikoid-Gabe besteht jedoch generell das Risiko einer transienten sekundären Insuffizienz der Nebennierenrinde^{62,63}. Für die Häufigkeit und Dauer dieser Komplikation der Glukokortikoid-Therapie beim Nephrotischen Syndrom im Kindesalter fehlen derzeit jedoch ausreichende Daten¹.

Laut aktueller Leitlinien stellt das oben beschriebene Behandlungsschema aus 12 Wochen Prednison die Therapie der Wahl dar. Neben seiner Wirksamkeit ist dieses therapeutische Vorgehen mit einer ausgeprägten Steroid-assoziierten Toxizität verbunden. Eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden birgt unter anderem das Risiko einer Adipositas (bei 5 bis 23%), Wachstumsretardierung (bei 15%), Osteoporose (bei 13 bis 63%), Katarakt (bei 6 bis 20%) und einer arteriellen Hypertension (bei 6 bis 46%)^{3,64-69}. Einige der glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen sind irreversibel. Eine Studie von Kwiterovich et al. konnte beispielsweise zeigen, dass eine steroid-assoziierte Gewichtszunahme auch nach Absetzen der Steroide bei 47% persistierte⁷⁰. Ziel der aktuell durchgeführten INTENT-Studie (Initial Treatment of Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children with Mycophenolate

Mofetil (MMF) versus Prednison: Protokoll für eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie)⁵⁷ ist es, zu zeigen, dass ein alternatives Behandlungsschema mit Mycophenolsäure (MPA) eine geringere Toxizität im Vergleich zu der Behandlung mit Steroiden aufweist. Hypothese der Studie ist, dass MMF bei der Erstbehandlung von SSNS bei Kindern im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der anfänglichen Remission und der nachfolgenden Rezidivrate im Vergleich zur Standard-Prednison-Therapie nicht unterlegen ist. Dies ist die weltweit erste Studie, die prospektiv eine steroidreduzierte Erstbehandlungsalternative für das Nephrotische Syndrom im Kindesalter evaluiert. Bisher wurden ausschließlich Studien durchgeführt, in denen sich MMF in der Aufrechterhaltung der Remission bei FRNS oder SDNS ebenso wirksam wie CsA zeigte⁷¹. Es erscheint jedoch sinnvoll, die Wirksamkeit von MMF auch zur Aufrechterhaltung der Remission in der Erstbehandlung des SSNS zu nutzen und von seiner geringeren Toxizität im Vergleich zu Glukokortikoiden zu profitieren. Sollten sich die angenommenen Hypothesen der INTENT-Studie als wahr erweisen, hat die experimentelle Therapie mit MMF das Potenzial, zum künftigen Behandlungsstandard zu werden. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Die Seltenheit der Erkrankung erfordert eine bundesweite Rekrutierung. Die geplanten 35 Studienzentren sind gleichmäßig über Deutschland verteilt. Aufgenommen werden 340 Kinder mit einer ersten Episode eines SSNS (es muss eine Remission durch eine erste Behandlung mit Steroiden induzierbar gewesen sein). Weitere Einschlusskriterien sind ein Alter zwischen 1 und 10 Jahren sowie eine Einverständniserklärung der Sorgerechtsberechtigten. Die aufgenommenen Kinder werden randomisiert den 2 Behandlungsarmen zugeteilt (ca. 170 Kinder pro Behandlungsgruppe). Die Standardgruppe wird 12 Wochen lang mit Prednison behandelt. In der Versuchsgruppe wird die Behandlung von Prednison auf MMF umgestellt, ebenfalls für insgesamt 12 Wochen Behandlungsdauer. Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 24 Monaten nach Abschluss der Erstbehandlung.⁵⁷

3.1.5.2 Therapie von Rezidiven und zur Remissionserhaltung des SSNS

Kommt es zu einem Rezidiv, wird wie folgt behandelt: Zunächst 60 mg Prednison/m² KOF und Tag p.o. (max. 80 mg/Tag), bis anhand des Urinstreifens im Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nur noch eine Spur oder kein Eiweiß mehr nachzuweisen ist. Ist dies erreicht, folgen 40 mg Prednison/m² KOF und Tag jeden 2. Tag p.o. für 4 Wochen (max. 60 mg/Tag)¹⁻³.

Da es bei 23% der Rezidive der Patient:innen mit FRNS und bei 10% mit SDNS spontan zu einer Remission der Proteinurie kommt, kann bei beginnender Proteinurie mit dem Start der Steroidtherapie auch 7-10 Tage gewartet werden, wenn es die klinische Situation zulässt. Zeigt der:die Patient:in eine starke Proteinurie, zunehmende Ödeme oder eine signifikante

Gewichtszunahme sollte die Therapie jedoch definitiv begonnen werden¹. Es gibt bisher keine Leitlinie darüber, ob die standardmäßige Rezidivbehandlung mit Prednison sofort begonnen werden sollte, wenn die Kriterien eines Rezidivs erfüllt sind. In der oben genannten INTENT-Studie⁵⁷ wird beispielsweise ein Zeitraum von bis zu 10 Tagen für eine mögliche Spontanremission berücksichtigt, bevor mit der Standardtherapie von Rezidiven begonnen wird.

Die neben diesem therapeutischen Vorgehen weit verbreitete niedrig-dosierte Dauertherapie mit Glukokortikoiden bei Patient:innen mit SDNS wird aufgrund geringer Datenlage und der Toxizität einer Langzeit-Glukokortikoidtherapie seltener durchgeführt³. Aktuelle Studien^{10,58,60,72} zeigen, dass eine verlängerte Gabe oder erhöhte Dosis an Glukokortikoiden die Rezidivrate nicht senken können.

Kommt es häufiger zu Rezidiven (FRNS) oder das Nephrotische Syndrom zeigt sich steroid-abhängig sind glukokortikoid-sparende Substanzen wie CsA, MMF etc. indiziert, um die Nebenwirkungen einer Glukokortikoid-Langzeittherapie zu umgehen¹⁻³. Besteht die Indikation für steroid-sparende Substanzen, empfehlen aktuelle Leitlinien⁷³ zunächst MMF oder CNIs und RTX erst bei mangelndem Ansprechen oder starken Nebenwirkungen. Nur für CsA besteht eine Zulassung, Substanzen wie MMF, Tacrolimus und RTX werden „off label“ verordnet³ (siehe 3.1.5.4 „Steroid-sparende Medikamente“). Eine Kombination der Substanzen kann in ihrer therapeutischen Wirkung effektiver als eine Monotherapie sein und stellt daher eine Option bei schwierig zu behandelnden Patient:innen dar^{74,75}. Über den Beginn der Therapie mit steroid-sparenden Substanzen sowie die Dauer muss individuell entschieden werden. Meinungen über den optimalen Startpunkt und die Dauer differieren⁷³.

3.1.5.3 Therapie des SRNS

Die Therapie des SRNS richtet sich maßgeblich nach dessen Ursache. Trautmann et al.⁵³ haben in ihrer Veröffentlichung im Mai 2020 Empfehlungen, basierend auf aktuellen Studien, für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Ausbleiben eines Ansprechens auf die initiale Therapie mit Steroiden bei Erstmanifestation (siehe 3.1.5.1 „Therapie bei Erstmanifestation“) gegeben. Ihr Expert:innenteam bestand aus Kindernephrolog:innen und Genetiker:innen der International Pediatric Nephrology Association (IPNA), Internist:innen und Patholog:innen. Vor den Empfehlungen von Trautmann et al. gab es außer einer Veröffentlichung der KDIGO „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“⁷⁶ nur unzureichende evidenzbasierte, systematisch entwickelte Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen und zur Behandlung von Kindern mit SRNS.⁵³

Laut der Empfehlungen von Trautmann et al.⁵³ beginnt nach 4 Wochen des Ausbleibens einer kompletten Remission durch die Therapie mit Steroiden, die „Confirmation period“ (übersetzt: „Zeitspanne der Bestätigung“). In diesen weiteren 2 Wochen sollen zum einen „Late responder“, also Patient:innen, die doch auf Steroide ansprechen, identifiziert und zum anderen Patient:innen mit einer genetischen Form des SRNS und Patient:innen mit SRNS ohne genetische Form erkannt werden. In den 2 Wochen wird die Therapie mit Prednison um entweder ACE-Inhibitoren (Angiotensin converting enzyme) oder Angiotensin-Rezeptorblocker ergänzt. Bei Kindern mit SRNS konnten komplette Remissionen allein durch eine Therapie mit ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblockern ohne zusätzliche Medikamente außer Prednison erreicht werden⁷⁷. Daher soll deren Gabe bei Kindern mit vermutetem SRNS bereits 4 Wochen nach Beginn der Kortison-Therapie begonnen werden (während der „Confirmation period“). Die Kinder sollen zudem eine Nierenbiopsie und eine molekulargenetische Testung erhalten.⁵³

Ist das SRNS nicht genetisch bedingt und es handelt sich um ein idiopathisches SRNS mit dem histologisch gesicherten Nachweis einer FSGS, kann beispielsweise ein Therapieschema bestehend aus CNIs, meist CsA (Dosis: 150–200 mg/m² KOF × Tag), sowie initial für 6 Monate die Kombination mit Prednison verwendet werden^{4,53}. Außerdem wird die Therapie mit ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblockern fortgeführt. Kommt es darunter zu einer kompletten Remission innerhalb von 6 Monaten, empfehlen Trautmann et al.⁵³ eine Reduktion der CsA-Dosis sowie ein komplettes Absetzen nach 12-24 Monaten oder ein Wechsel auf MMF, um CsA-bedingte Nebenwirkungen zu vermeiden. Kommt es unter der Therapie mit CsA innerhalb von 6 Monaten zu keiner Remission, gilt das SRNS des:der Patient:in als CsA-resistent und die CsA-Therapie sollte beendet werden. Kommt es zu einer Teilremission, soll die CsA-Gabe bis zu 12 Monaten fortgeführt werden, um eventuell noch eine vollständige Remission zu erreichen. Patient:innen mit einem CsA-resistenten SRNS sollte nahegelegt werden, an klinischen Studien zur Erprobung anderer Medikamente zu partizipieren. Ist die Teilnahme an solchen klinischen Studien derzeit nicht möglich, kann eine Gabe von RTX erwogen werden. Kommt es nach 12-monatiger Behandlung mit 2 unterschiedlichen steroid-sparenden Immunsuppressiva (einschließlich CNIs) zu keiner Remission, gilt der:die Patient:in als „multi-drug resistant“. Infolgedessen können weniger erprobte Verfahren wie die Behandlung mit Ofatumumab, eine Plasmapherese, eine Immunoabsorption oder eine Lipidapherese in Erwägung gezogen werden⁵³. In Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass es bei ca. 30% der Patient:innen, deren multiresistentes SRNS mit RTX behandelt wurde, zu einer vollständigen Remission kam⁷⁸⁻⁸⁸. Allerdings zeigte sich RTX verglichen mit der Plasmapherese und der Immunadsorption bei multiresistentem SRNS nicht überlegen⁸⁸. In kleineren pädiatrischen Studien zeigten RTX-resistente und RTX-intolerante Fälle oder Fälle, die nur mit RTX behandelt wurden, eine komplette Remission unter der

Therapie mit Ofatumumab⁸⁹⁻⁹¹. Einzelne Fälle zeigen durch die Behandlung mittels Plasmapherese, Plasmaaustausch, Immunoabsorption oder Lipidapherese eine Teilremission oder komplette Remission⁹²⁻⁹⁴. Diese Studien sind bislang jedoch sehr klein und oft Einzelfallbeschreibungen. Es bedarf an dieser Stelle größerer Kohorten. Kommt es bei einem:r Patient:in, der:die zunächst auf CNIs anspricht, nach Absetzen der CNIs zu einem Rezidiv, empfehlen Trautmann et al.⁵³ eine erneute Gabe eines CNI mit einer kombinierten hochdosierten Gabe Kortison für die initialen 4 Wochen. Alternativ kann statt der CNIs, aufgrund ihrer nephrotoxischen Wirkung, auch die Gabe von MMF in Erwägung gezogen werden.

Wird bei dem:der Patient:in jedoch eine krankheitsverursachende Mutation identifiziert und es handelt sich demnach um ein genetisch bedingtes SRNS, gilt eine immunsuppressive Therapie in den meisten Fällen als nicht indiziert⁴. Die Gabe von Prednison wird beendet. Die Einnahme von ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblockern wird fortgeführt. Studien zeigen eine Unwirksamkeit immunsuppressiver Therapien in den meisten Fällen eines genetisch bedingten SRNS^{53,95}. Dennoch konnte auch in dieser Patient:innengruppe mit der Gabe von CNIs oder Steroiden bei einem kleinen Teil der Patient:innen eine Teilremission erreicht werden⁹⁶⁻¹⁰⁰. In mehreren Studien konnte bei einem kleinen Teil der Patient:innen mit einem genetisch bedingten SRNS eine komplette (2,7-3%) oder eine Teilremission (10,8-16%) durch die Therapie mit Immunsuppressiva konstatiert werden^{34,96,101,102}. Aufgrund der starken Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie, sollte diese jedoch bei Nichtansprechen sofort beendet werden.

Die Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern für einen antihypertensiven und antiproteinurischen Effekt gehört zur Basistherapie der SRNS-Patient:innen. Bei einem hereditären SRNS, das nicht auf eine immunsuppressive Therapie anspricht, stellt diese rein symptomatische Therapie zunächst die einzige Option dar.

3.1.5.4 Steroid-sparende Medikamente

	Indikation in der Fachinformation	Empfohlene Dosis	Unerwünschte Wirkung	Kontrolle	Therapiedauer	Vorteil/Indikation
Ciclosporin A	SDNS und SRNS	150 mg/m ² KOF/Tag in 2 ED p.o., Anpassung nach Blutalspiegel	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertrichose, Hypertonie, Diarrhoe, weitere	Blutalspiegel, Serumkreatinin	1-4 Jahre	Gute Wirksamkeit in Langzeittherapie
Tacrolimus	Off-label	0,1-0,15 mg/kg/Tag in 2 ED p.o., Anpassung nach Blutalspiegel	Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, weitere	Blutalspiegel, Serumkreatinin	1-4 Jahre	Gute Wirksamkeit in Langzeittherapie, weniger kosmetische Nebenwirkungen
Mycophenolatmofetil	Off-label	1200 mg/m ² KOF/Tag, Anpassung nach AUC	Diarrhoe und Erbrechen, Leukozytopenie, Sepsis, erhöhte Infektionsrate, weitere	Blutbildkontrollen, Plasma-Predose-Konzentrationen	1-4 Jahre	Gute Wirksamkeit bei adäquater Exposition

Cyclophosphamid	Autoimmunerkrankungen, schwerer Verlauf einer Lupus-Nephritis und Wegener-Granulomatose	2-3 mg/kg/Tag für 8-12 Wochen p.o.	Myelosuppression, hämorrhagische Zystitis	Blutbildkontrollen	8-12 Wochen	Kurze Therapiedauer, potenziell Dauerremission
Levamisol	Off-label	2-2,5mg/kg jeden 2. Tag als ED p.o.	Leukozytopenie, allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Hautnekrosen, weitere	Blutbildkontrollen	1,5-2 Jahre	Gute Wirksamkeit vor allem bei häufigen Rezidiven, weniger bei Steroidabhängigkeit
Rituximab	Off-label	375 mg/m ² KOF i.v. als Einmaldosis	Infektionen, Neutropenie, Abfall von IgG und IgM, Hautreaktionen, weitere	Blutbildkontrollen, Kontrolle von IgG und IgM	Ggf. Wiederholung der Applikation im Verlauf	Gute Wirksamkeit, Nebenwirkungen in dieser Indikation noch unzureichend dokumentiert, nur indiziert, wenn andere Therapie nicht wirksam

Tabelle 2: Glukokortikoid-sparende Substanzen zur Therapie des FRNS oder SDNS nach der AWMF-Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie²
FRNS=Frequent Relapser, SDNS=Steroid-Abhängiges Nephrotisches Syndrom, SRNS=Steroid-Resistentes Nephrotisches Syndrom, ED=Einzeldosis, KOF=Körperoberfläche, AUC=Area under the curve

Sowohl die CNIs CsA und Tacrolimus als auch MMF/MPA, werden von der GPN in der AWMF-Leitlinie für das FRNS und das SDNS empfohlen. Trautmann et al.⁵³ empfehlen zudem die Gabe von CNIs bei SRNS, das nicht genetisch bedingt ist.

CsA ist unter den steroid-sparenden Medikamenten die einzige zugelassene Substanz. Nach Remissionsinduktion mit Prednison soll die Behandlung mit 150 mg/m²/Tag p.o. in 2 Einzeldosen begonnen werden. Bei einer dauerhaften Gabe soll die niedrigste noch wirksame Dosis gewählt werden². Neben seinem immunsuppressiven Effekt wirkt CsA zudem antiproteinurisch⁴. Die GPN empfiehlt für Tacrolimus als Dosis 0,1 – 0,15 mg/kg KG pro Tag in 2 Einzeldosen.

Der Einsatz von CNI als Erstlinientherapie bei Kindern mit SRNS wurde in bisher 8 randomisierten kontrollierten Studien bewertet. Es wurde die Wirksamkeit von CsA mit Placebo¹⁰³, keiner Behandlung^{104,105}, intravenös verabreichtem Methylprednisolon⁵³, MMF mit Dexamethason¹⁰⁶ oder Tacrolimus¹⁰⁷ und CsA oder Tacrolimus mit intravenös verabreichtem Cyclophosphamid^{108,109} verglichen. CsA zeigte ein besseres Outcome, verglichen mit der Therapie mit Placebo, keiner Behandlung und intravenös verabreichtem Methylprednisolon¹¹⁰. Das Outcome unterschied sich nicht bei dem Vergleich zwischen CsA und Tacrolimus^{107,110}. Die Gabe von CsA oder Tacrolimus zeigten sich effektiver als die Gabe von intravenös verabreichtem Cyclophosphamid^{108,109}. Eine ähnliche Effektivität zeigte sich beim Vergleich von CsA mit MMF in Kombination mit Dexamethason¹⁰⁶. Tacrolimus zeigte sich im Outcome effektiver als MMF¹¹¹.

MMF hat ein in vielen Aspekten günstigeres Nebenwirkungsprofil^{53,73,112}. Eine randomisierte kontrollierte Studie der GPN zeigte eine höhere Wirksamkeit von CsA gegenüber MMF bei

Patient:innen mit FRNS⁷¹, wobei die Blutspiegel des MMF häufig zu niedrig waren. Ein begleitendes therapeutisches Drugmonitoring sollte somit unbedingt Bestandteil der Therapie sein². In einer Folgestudie mit adäquatem Drugmonitoring konnte gezeigt werden, dass MMF bei ausreichender Dosierung bei der Aufrechterhaltung der Remission genauso wirksam ist wie CsA, ohne die Belastung durch die CsA-induzierte Nephrotoxizität⁷¹.

Meinungen über die optimale Einnahmedauer der CNIs und MMF differieren. Neuere Empfehlungen sehen für eine Behandlung mit CNIs eine Einnahmedauer von mindestens 12 Monaten¹¹³ und für MMF mehrere Jahre vor⁷⁴.

Das Zytostatikum Cyclophosphamid wird von der GPN, aufgrund der häufig auftretenden assoziierten Nebenwirkungen, nur bei erfolglosem Einsatz anderer nebenwirkungsärmerer Alternativen empfohlen. Die dann indizierte Dosis beträgt 2-3 mg/kg/Tag p.o., und der Einnahmezeitraum 8-12 Wochen. Es gilt unter einer maximalen Dosis von 168 mg/kg zu bleiben.

Levamisol empfiehlt die GPN bei einem IRNS ohne Steroidabhängigkeit. Eine Dosis von 2-2,5 mg/kg sollte alternierend verabreicht werden.

RTX wird von der GPN nur empfohlen, wenn es sich um einen komplizierten Verlauf des SSNS handelt oder es zu schweren Nebenwirkungen unter CNIs oder MMF kam.²

3.1.5.5 Supportive Therapie

Eine weitere Ödembildung durch eine Überladung mit Natrium und Wasser soll durch eine Kochsalz- und Flüssigkeitsreduktion verhindert werden². Es soll jedoch nicht zu einer Flüssigkeitsrestriktion kommen, sondern zu einer ausgewogenen Flüssigkeitsaufnahme unter Berücksichtigung der Urinausscheidung, des Volumenstatus sowie des Serumnatriums⁵³. Bei dem Einsatz von Diuretika zur Ödemmobilisierung sollte auf eine bei den Patient:innen oft vorliegende Hypovolämie geachtet werden, da durch die Kombination das Risiko eines prärenalen Nierenversagens steigt³. Bei therapieresistenten Ödemen, Anasarka oder Aszites kann eine Albumininfusion mit folgender Furosemidgabe erwogen werden. Diese Vorgehensweise stellt jedoch einen Ausnahmefall dar². Der Zeitraum, über den die Infusion verabreicht wird, sollte 1 bis 2 Stunden betragen. Je langsamer die Gabe erfolgt, desto besser wird die Infusion, vor allem bei Patient:innen mit einer Oligurie oder verschlechterter Nierenfunktion, toleriert⁷³.

Aufgrund des erhöhten Thrombophilierisikos sollte eine Immobilisierung oder ein zentraler Venenkatheter dringlichst vermieden werden. Eine Thromboseprophylaxe ist bei diesen oder weiteren thrombophilen Risikofaktoren indiziert.

Eine arterielle Hypertonie kann mittels ACE-Inhibitoren oder AT-II-Rezeptorblockern (Angiotensin II) therapiert werden, jedoch unter strenger Berücksichtigung eines möglichen intravasalen Volumenmangels².

Infekte, insbesondere die der Luftwege, können Auslöser für Rezidive sein³. 3 randomisierte kontrollierte Studien aus Indien, Sri Lanka und Saudi-Arabien zeigten einen positiven Effekt auf den Rückgang der Rezidivrate durch die Gabe von niedrig-dosiertem Prednison bei einem Infekt. Dieser Effekt zeigte sich allerdings nur bei Patient:innen, die zu dem Zeitpunkt die alternierende Standardtherapie bei Rezidiv oder eine niedrig-dosierte Langzeittherapie mit Glukokortikoiden erhielten^{76,114-116}. In einer aktuellen Studie einer europäischen Kohorte (PREDNOS 2)¹¹⁷ konnte gezeigt werden, dass sich eine 6-tägige Low-dose-Prednison-Gabe während eines Infektes der oberen Atemwege nicht positiv auf das Risiko eines Rezidivs auswirkt. Somit kann keine generelle Empfehlung für eine Steroid-Therapie bei respiratorischen Infekten ausgesprochen werden. Die KDIGO empfiehlt ausschließlich, dass bei Patient:innen, die alternierend Prednison erhalten und Symptome eines respiratorischen Infekts zeigen, die alternierende Gabe auf eine tägliche Gabe umgestellt werden soll.¹

3.1.6 Komplikationen

Unterschieden wird zwischen Komplikationen, die in Phasen extremer Hypalbuminämie im Rahmen der Proteinurie auftreten, und jenen, die auf den Langzeitfolgen bzw. der Therapie des Nephrotischen Syndroms beruhen¹. Patient:innen mit einem SRNS und prolongierter Hypalbuminämie sind von diesen Komplikationen besonders häufig betroffen^{2,49}.

In der Phase der akuten Proteinurie ist das Risiko eines Lungenödems, eines hypovolämischen Schocks, eines prärenalen akuten Nierenversagens, einer Invagination sowie von Infektionen und Thromboembolien erhöht.

3.1.6.1 Infektionen

Das erhöhte Risiko für das Auftreten von Infektionen ist durch einen Mangel an Immunglobulinen begründet, der auf die vermehrte renale Ausscheidung zurückzuführen ist¹. Zusätzliche Ursache stellt eine verminderte zelluläre und humorale Immunität sowie eine ggf. durchgeführte immunsuppressive Therapie dar². Durch die Ansammlung seröser Flüssigkeit kommt es insbesondere zu einem erhöhten Risiko von Phlegmonen, Empyemen und Peritonitis infolge eines Aszites. Die Haupterreger für diese Infektionen sind Staphylococcus aureus sowie Streptococcus pneumoniae^{4,118}. Zudem treten öfter Meningitiden, Sepsis und Pneumonien auf, sodass schon bei deren Verdacht frühzeitig eine antibiotische Therapie eingeleitet werden sollte. Für den Einsatz einer dauerhaften antibiotischen Prophylaxe fanden

sich bis jetzt keine überzeugenden Daten¹. Vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für Infektionen, insbesondere für Pneumokokken-Infektionen, empfiehlt die Leitlinie der AWMF die Impfung gegen Pneumokokken, sequenziell mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und dem 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff, sowie die jährliche Influenza-Impfung für Kinder mit Nephrotischem Syndrom^{2,3,9}. Lebendimpfungen sind in Phasen eines supprimierten Immunsystems kontraindiziert. Für Menschen unter immunsuppressiver Therapie ist eine Infektion mit z.B. Varizellen jedoch besonders gefährlich, besonders für sie ist ein ausreichender Impfschutz notwendig. Vor einer solchen Impfung muss daher beurteilt werden, wie stark der:die Patient:in immunsupprimiert ist und ob eine Impfung zu einer Serokonversion führen kann¹¹⁹.

3.1.6.2 Thromboembolien

Thromboembolien treten bei Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom signifikant häufiger auf¹. Die Inzidenz beträgt 2-5%^{2,120}. Grund dafür sind eine Hypovolämie, eine erhöhte Blutviskosität, ein renaler Verlust antithrombotischer Faktoren, eine Thrombozytose sowie eine erhöhte Plättchenaggregabilität⁴. Da eine angeborene Thrombophilie das Risiko signifikant erhöht, sollte nach einem thromboembolischen Event in jedem Fall ein Thrombophiliescreening vollzogen werden^{2,121}. Die Gerinnungsdiagnostik erfolgt optimalerweise während einer Remissionsphase². Typische Lokalisationen für Thromben sind Pulmonal-, Sinus-, Nieren- und tiefe Beinvenen sowie der rechte Vorhof¹²². Eine generelle Empfehlung für eine Thromboseprophylaxe kann aufgrund mangelnder Datenlage nicht gegeben werden. Dennoch wird niedermolekulares Heparin gegenüber ASS oder Vitamin K-Antagonisten bevorzugt^{1,2}.

3.1.6.3 Lungenödem

Zu einem Lungenödem kann es bei Patient:innen mit einer schweren, therapierefraktären Volumenüberladung kommen, insbesondere jenen, die an einem akuten Nierenversagen leiden. Albumininfusionen stellen in einer solchen Konstellation eine Gefahr dar, da sie bei einer mangelhaften Urin-Ausscheidung für eine Umverteilung der Ödeme in die Lungenstrombahn sorgen können.^{2,4}

3.1.6.4 Psychosoziale Komplikationen

Vor allem bei rezidivierenden Verläufen kommt es bei betroffenen Kindern und deren Familien zudem zu einer psychosozialen Belastung und einer eingeschränkten Lebensqualität^{68,123}. Als Schulungsprogramm zur Wissensvermittlung an betroffene Kinder und deren Familien wurde

„Pipilotta und der Nierendetektiv“ entwickelt. Dieses soll den Umgang mit der Erkrankung durch Bereitstellung von Informationen zum Nephrotischen Syndrom erleichtern.²

3.1.6.5 Weitere Komplikationen

Zahlreiche weitere Komplikationen können den Verlauf eines Nephrotischen Syndroms prägen. Aufgrund des renalen Verlustes von Globulin, kann es zu einem Vitamin D-Mangel (durch Verlust des Vitamin D-bindenden Globulins) oder zu einer Hypothyreose (durch Verlust des thyroxinbindenden Globulins) kommen². Da das TSH meist im Normbereich liegt, werden die Patient:innen meist als euthyreot angesehen. Eine Substitutionstherapie ist meist nicht indiziert. Die Dyslipidämie kann über einen längeren Zeitraum bestehend zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen⁴. Das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung ist nach einer Manifestation des Nephrotischen Syndroms im Kindesalter erhöht, nephrologische Nach-Untersuchungen im Erwachsenenalter sind daher unerlässlich².

3.1.7 Prognose

Wichtigster einzelner prognostischer Faktor stellt die vorliegende oder fehlende Steroidsensibilität dar. Generell gilt, dass jeweils ein Drittel der Patient:innen mit SSNS keine Rezidive, selten Rezidive bzw. häufig Rezidive zeigt. Letzteres Drittel kann im Verlauf auch eine Steroidresistenz entwickeln. Bei dem Großteil der Kinder mit SSNS, kommt es zu einer beständigen Remission oder zu einer deutlichen Erniedrigung der Rezidivanzahl im Erwachsenenalter. Die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz ist beim SSNS sehr selten³. Das SRNS zeigt eine ungünstigere Prognose. Nach einer Nierentransplantation kommt es häufiger zu einer Rekurrenz der Erkrankung. Sprechen diese Patient:innen jedoch gut auf die Therapie mit CNIs an, kann sich auch ihr Krankheitsverlauf komplikationslos zeigen. Bei Patient:innen mit einer genetisch bedingten Form des Nephrotischen Syndroms kommt es häufig schon im Kindes- oder Jugendalter zu einem terminalen Nierenversagen, sodass die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie entsteht. Diese Kinder haben ein geringes Risiko einer Rekurrenz der Erkrankung nach erfolgter Nierentransplantation^{4,41}.

3.2 Das FOrMe-Register

Das FOrMe-Register („The German Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease Registry“) dient der näheren Erforschung des Nephrotischen Syndroms. Es handelt sich um ein Projekt der Uniklinik Köln und stellt einen zentralen Aspekt der Klinischen Forscher:innengruppe KFFO329 zum Thema „Disease pathways in podocyte injury – from

molecular mechanisms to individualized treatment options“ dar. Ziel des Registers ist es, langfristig durch das präzise Erfassen von Krankheitsverläufen, epidemiologischen Daten und humanen Biomaterialien neue Diagnostik- und Therapieansätze zu entwickeln. Finanziert wird das Projekt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).^{124,125}

Hinsichtlich der häufigsten Ursachen für ein Nephrotisches Syndrom, MCN und FSGS, besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf. Weitere großangelegte, systematische Interventionsstudien könnten helfen, die verschiedenen Therapieansätze besser zu vergleichen und hinsichtlich der Effektivität zu prüfen. So bleibt beispielsweise insbesondere die Behandlung des Nephrotischen Syndroms und der Umgang mit dem SRNS eine Herausforderung. Glukokortikoide stellen den grundlegenden Bestandteil der immunsuppressiven Therapie dar. Sie zeigen zwar Behandlungserfolge, führen jedoch auch zu erheblichen Nebenwirkungen. Insbesondere erwachsene Patient:innen mit einem Nephrotischen Syndrom sprechen schlechter auf Glukokortikoide an. Patient:innen, die nicht auf Steroide ansprechen, bleiben nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten. Unter anderem diese Wissenslücke soll mit Hilfe des deutschlandweiten FOrMe-Registers geschlossen werden, indem es als zentrales deutsches Modul zur Erfassung und Auswertung von Patient:innendaten mit dem Befund einer MCN oder FSGS genutzt wird. Nach Völker et al.¹²⁴ ermöglichen Register wie das FOrMe-Register, Krankheitsverläufe und Patient:innenfaktoren schneller und wirtschaftlicher zu verknüpfen als klinische Studien. Sie trugen dazu bei, neue Ideen zur Pathogenese zu entwickeln und den Weg für zukünftige randomisierte Studien zu ebnen bzw. ihnen Hypothesen zu generieren, die dann neue Therapiekonzepte hervorbrächten. Das Ziel des FOrMe-Registers bestehe zudem darin, ein nephropathologisches Referenzzentrum für MCN und FSGS einzurichten¹²⁴.

In das Register können alle pädiatrischen Patient:innen mit einem klinisch gesicherten Nephrotischen Syndrom sowie alle erwachsenen Patient:innen mit einer histologisch gesicherten MCN oder einer FSGS aufgenommen werden. Es werden medizinische Daten, sowie sozioökonomische und geographische Informationen der aufgenommenen Patient:innen erfasst. So können klinische und anamnestische Parameter mit laborchemischen, histologischen und molekulargenetischen Befunden verknüpft werden. Die großen Komponenten des Registers sind: Klinische Daten, histopathologischer Befund der Nierenbiopsien sowie Ergebnisse von Blut-, Urin-, Stuhl- und DNA/RNA-Proben. Der Umfang der erfassten Informationen gewährleistet ein umfassendes klinisches Bild der registrierten Patient:innen und eine ausreichende Menge an Biomaterialien für zukünftige relevante Forschung. Bei der Sammlung der Daten in dem Register werden diese pseudonymisiert, sodass die gesammelten Daten nicht mehr den spezifischen Patient:innen zugeordnet werden können. Ziel soll es sein, die Daten zu Beginn halbjährlich, sowie jährlich aufzuzeichnen. Es

wird beabsichtigt, 350 Erwachsene und 150 pädiatrische Patient:innen mit einem Alter über 10 Jahren einzubeziehen.^{124,125}

Das FOrMe-Register ist in Deutschland das erste Register dieser Art. Neben dem FOrMe-Register existieren bereits weitere Register mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Die Universität Hamburg hat beispielsweise 2009 ein Register mit Patient:innen mit immunvermittelter Glomerulonephritis eingerichtet, in dem bisher Daten von 1000 Patient:innen erfasst wurden¹²⁴. Das in Heidelberg ansässige PodoNet-Register erfasst Fälle von Patient:innen mit kongenitalem Nephrotischen Syndrom und SRNS. Es umfasst bis dato 2126 Patient:innen in 77 Zentren in 31 Ländern¹²⁶. In den USA existiert seit 2010 das Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) für Patient:innen mit MCN, FSGS und membranöser Nephropathie. Es umfasst die Daten von über 600 Patient:innen (Stand November 2018)¹²⁷.

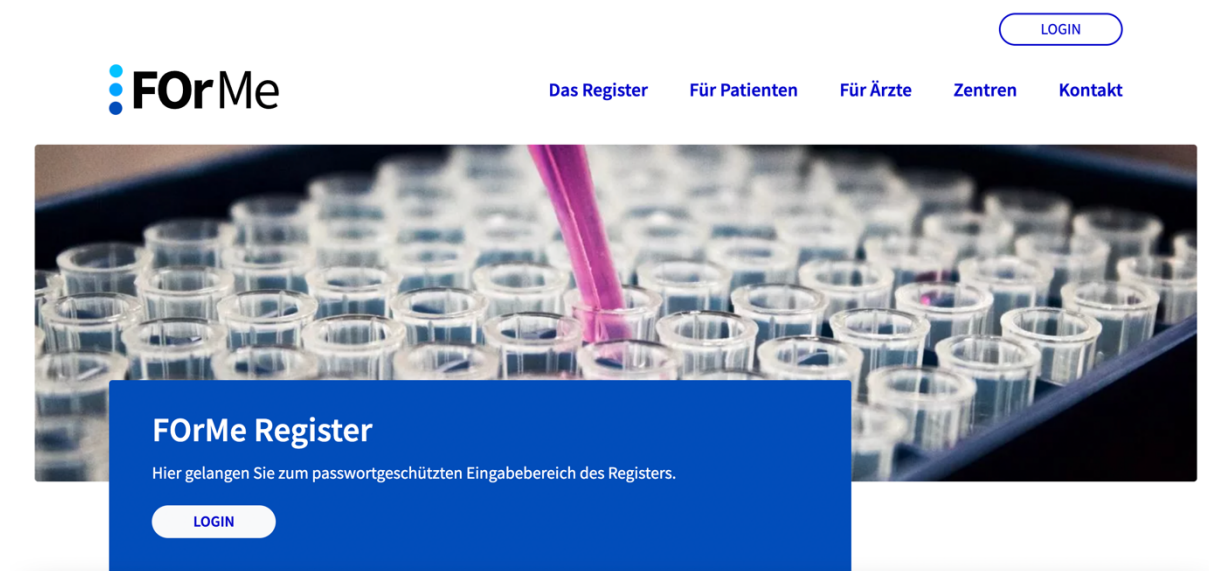


Abbildung 1: Startseite der Website FOrMe¹²⁵

3.3 Fragestellung, Zielsetzung

Das Ziel meiner Promotionsarbeit ist die Erfassung der ersten 25 pädiatrischen Patient:innen, in dem neu implementierten FOrMe-Register, eine Analyse ihrer Daten sowie eine Evaluation der Anwendbarkeit des FOrMe-Registers für weitergehende Analysen.

Hierbei soll überprüft werden, ob das neu entwickelte FOrMe-Register geeignet ist, Patient:innendaten sinnvoll zu erfassen und ob es durch deren Auswertung zum Schließen der Forschungslücke bezüglich des Nephrotischen Syndroms in Zukunft beitragen kann. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob das Register für weitere große klinische Studien eine vielversprechende Grundlage bilden kann. Dafür werden in der Arbeit die möglichen

Funktionen der Datenbank, ihre Vor- sowie Nachteile und Verbesserungsvorschläge für eine erweiterte Nutzung dargelegt.

Zudem sollen die Daten der ersten 25 erfassten Patient:innen des Registers analysiert werden. Ihre Krankheitsverläufe sollen ausgewertet und verglichen werden. Die Patient:innen unter ihnen mit einer genetischen Form des Nephrotischen Syndroms sollen ausführlicher beschrieben und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden.

Von den geplanten 150 Patient:innen, die das Register erfassen soll, wurden im Rahmen dieser Arbeit die ersten 25 in das Register eingegeben und die Daten ausgewertet. Diese Patient:innen stellen keine repräsentative Kohorte des Nephrotischen Syndroms dar. Die Analyse ihrer Daten gibt vielmehr einen deskriptiven Eindruck. Vorrangig soll durch diese ersten 25 Patient:innen des Registers, das Register selbst auf seine Anwendbarkeit und seinen Nutzen evaluiert werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Es sollte eine Kohorte aus Patient:innen, die an einem Nephrotischen Syndrom erkrankt sind, bezüglich verschiedener Parameter wie Form des Nephrotischen Syndroms, Alter bei Erstmanifestation, Rezidivhäufigkeit, Therapie und Komplikationen vorrangig deskriptiv untersucht werden. Zudem sollten Patient:innen mit einer genetischen Form des Nephrotischen Syndroms erfasst, beschrieben und mit aktueller Literatur verglichen werden.

4.2 Untersuchungskollektiv

In die Studie nahmen wir 25 Kinder und Jugendliche (Alter 0-17) auf, die aufgrund ihres Nephrotischen Syndroms in der Kindernephrologie der Uniklinik Köln vorstellig wurden. Wir berücksichtigten Daten, die vom 01.01.2000 bis zum 22.08.2019 von der Uniklinik Köln erfasst wurden. Einige der Teilnehmer:innen wurden von extern mit der Diagnose Nephrotisches Syndrom an die Uniklinik überwiesen, andere stellten sich primär in der Uniklinik Köln mit der Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms vor.

4.3 Datenerhebung mittels FOrMe-Register

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Uniklinik Köln mit dem Zeichen 20-1037 positiv begutachtet. Es wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die ausführlich von einem:r ärztlichen Kolleg:in über die Studie aufgeklärt wurden, und die selbst sowie ihre Sorgerechtsberechtigten eingewilligt und die Einverständniserklärung unterzeichnet haben. Daten der Patient:innen wurden von mir retrospektiv aus der ORBIS-Datenbank der kindernephrologischen Ambulanz und dem digitalen Archiv der Uniklinik Köln erfasst. Dabei wurden Arztbriefe mitsamt diagnostischen Untersuchungen und deren Befunden durchsichtet. Eingetragen wurden die Daten zunächst in das FOrMe-Register. Für jede:n Patient:in habe ich einen eignen Fall im Register angelegt. Dieser wurde pseudonymisiert gespeichert. Die Pseudonymisierung erfolgt über Zahlencodes anstelle der Namen. Am 01.02.2021 wurden die gesammelten Daten des Registers extrahiert, initial in Excel erfasst und anschließend von mir in SPSS übertragen.

Zu den erfassten patientenspezifischen Parametern zählen unter anderem:

- geographische sowie demographische Daten des:r Patient:in und der Eltern
- Bildung
- Nikotin-/Drogenabusus, Passivrauchen
- Familienanamnese
- Vorerkrankungen
- Bei erstmaligem Auftreten des Nephrotischen Syndroms:
 - o Symptome
 - o vorausgegangene Infekte/Impfungen
 - o Klassifikation des Nephrotischen Syndroms
- Rezidive mit vorausgegangenen Infektionen/Impfungen/Allergien etc.
- Laborparameter (bei erstmaligem Auftreten sowie aktuelle Werte)
- Nierenbiopsieergebnisse
- Ergebnisse einer molekulargenetischen Testung
- Medikamentenanamnese
- Kriterien zur Erfassung der Lebensqualität Betroffener

In dem FOrMe-Register werden die o.g. anamnestischen, sozioökonomischen, klinischen, laborchemischen und biopsische Daten erfasst, die der weiteren Erforschung des Nephrotischen Syndroms dienen sollen. Ziel des Registers soll es sein, die Daten zunächst halbjährlich, dann jährlich als Follow-ups aufzuzeichnen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen nur die Daten einer ersten Aufzeichnung von 25 Patient:innen ohne Follow-ups ausgewertet und so die Anwendbarkeit des Registers für kommende Auswertungen evaluiert werden.

4.4 Auswertung

4.4.1 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe des Programms IBM® SPSS® Version 28.0.1.0 für Mac.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurden numerische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. bei fehlender Normalverteilung als Median der Kohorte mit Angabe des Minimal- und Maximalwertes angegeben. Ob eine Normalverteilung vorlag, wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Von einer Normalverteilung wurde bei diesem Test bei einem p-Wert > 0,05 ausgegangen.

Es erfolgte eine ausschließlich deskriptive Analyse der Kohorte ohne eine statistische Prüfung auf Signifikanz, da die Kohorte aufgrund ihrer Größe und der *Zentrums-Bias* nicht repräsentativ für das Patient:innenkollektiv mit Nephrotischem Syndrom in der Normalbevölkerung ist.

4.4.2 Beschreibung der Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom und Evaluation des FOrMe-Registers

Neben der statistischen Auswertung nahm einen ebenso großen Teil der Auswertung die Evaluation des FOrMe-Registers sowie die Beschreibung der Patient:innen mit einem genetisch bedingten Nephrotischen Syndrom und die dazugehörige Literaturrecherche ein. Es sollte zum einen eine deskriptive Analyse dieser Patient:innen sowie zum anderen eine Einordnung in den derzeitigen Forschungsstand und ein Vergleich mit bisher beschriebenen Fällen mit gleicher Mutation stattfinden. Durch das Zusammentragen der bisher beschriebenen Fälle mit gleicher Mutation konnte die Relevanz der in dieser Studie neu beschriebenen Fälle verdeutlicht werden.

5 Ergebnisse

5.1 Anwendbarkeit des FOrMe-Registers

Mit das größte Ziel dieser Promotion war es, die Anwendbarkeit des FOrMe-Registers zu evaluieren. Im Rahmen meiner Arbeit gab ich Daten aus ORBIS und dem digitalen Archiv in das Register ein. Das Register erstellte daraufhin eine Excel-Tabelle mit den erfassten Daten. Diese Tabelle übertrug ich in SPSS. Da sich das Register während dieser Vorgänge noch in

der Entwicklung befand wurden einzelne Schritte parallel ausgebessert, bis ein Eintragen der Daten und das Erstellen der Excel-Tabelle reibungslos funktionierte.

Das Register erfragt die zu erfassenden Parameter im Detail. Es schafft einen geordneten Überblick über die Daten und ermöglicht so das Vergleichen der Patient:innen hinsichtlich ganz unterschiedlicher Aspekte. Im Register werden die Daten in mehrere Themenbereiche unterteilt (z.B. „Demographische Daten“, „Familienanamnese“, „Klinik“, „Rezidive“, „Nierenbiopsie“, „Molekulargenetik“, „Laborparameter“). Jeder Themenbereich ist über einen Reiter zu Beginn der Web-Seite aufrufbar. Dadurch konnten die in den einzelnen Datenformularen im ORBIS erfassten Daten im Register übersichtlich dargestellt werden. Häufig bietet das Register bei der Datenabfrage bereits mehrere Antwortoptionen. Beispielsweise gibt es im Themenbereich „Rezidive“ die Möglichkeit bei „Das Rezidiv folgte auf...“ „Infekt“, „Impfung“ oder „Anderes“ anzukreuzen. Einige Daten, die das Register erfragt, waren in ORBIS nicht dokumentiert. Die fehlenden Informationen ließen sich entweder im digitalen Datenarchiv der Uniklinik finden und ergänzen oder führten zu einer Lücke in der Dokumentation des Registers. Die Extraktion der Daten aus FOrMe in eine Excel-Tabelle funktionierte problemlos und ermöglichte die gezielte Auswertung der Daten.

5.2 Daten der Kohorte

5.2.1 Basisdaten und Beschreibung der Kohorte

Im Folgenden werden die Basisdaten der Kohorte präsentiert, sowie eine genauere Beschreibung der vorkommenden Arten des Nephrotischen Syndroms, der bioptischen sowie der molekulargenetischen Befunde vorgenommen (siehe Tabelle 3). Die Kohorte besteht aus 25 Patient:innen, davon 7 weiblich und 18 männlich. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 64 Monate und das mittlere Alter der Patient:innen bei Datenerhebung 10 Jahre. Die Patient:innen wiesen bei Erstmanifestation ein medianes Alter von 4 Jahren auf, wobei der Patient mit der frühesten Erstmanifestation 10 Monate alt und der Patient mit der spätesten Erstmanifestation 14 Jahre alt war. Der größere Anteil der Kohorte (88%) fällt in die Kategorie „idiopathisches + juveniles NS“ (Erstmanifestation in der Altersspanne 1-18 Jahre). Nur 3 Patient:innen zeigten eine Erstmanifestation unter einem Jahr und gehören somit zur Kategorie „infantiles NS“ (Erstmanifestation in der Altersspanne 4-12 Monate) (siehe 3.1.2.4. „Patient:innenalter bei Erstmanifestation“).

Betrachtet man das Ansprechen auf die Behandlung mit Steroiden, so findet sich bei gleich großen Anteilen, jeweils 44%, ein SSNS/SDNS bzw. ein SRNS. Der Anteil mit einem FRNS oder einem SDNS ist mit 36% größer als der Anteil mit einer selten rezidivierenden Form. 12% der Kohorte erhielten keine Therapie mit Steroiden.

20 der 25 Patient:innen erhielten eine Nierenbiopsie, 2 Patient:innen jeweils wiederholt. Unter den bioptischen Befunden zeigt sich am häufigsten die MCN mit 68,18%. Seltener findet sich eine FSGS (27,27%), sowie der Befund einer MGN (4,55%).

Bei 12 der 25 Patient:innen war eine molekulargenetische Testung indiziert. Bei einem Drittel dieser Patient:innen konnte im Rahmen dieser die Diagnosesicherung einer genetischen Form erfolgen. Auf diese 4 Patient:innen wird in Kapitel 6.2.3 („Patient:innen mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms“) näher eingegangen.

	n (Anteil in %)	Mittelwert (± Stabw) bzw. Median (Min-Max)
Demographische Daten		
Kohorte	25 (100%)	
davon weiblich	7 (28%)	
Mittleres Alter bei Datenerhebung (Jahre)		10,24 (± 5,25)
Mittlerer Beobachtungszeitraum (Monate)		64,2 (± 47,43)
Medianes Alter bei Erstmanifestation (Jahre)		4 (0-14)
Einteilung nach Manifestationsalter		
Infantile Form	3 (12%)	
Idiopathische + juvenile Form	22 (88%)	
Klassifikation des NS nach dem Ansprechen auf Steroide		
SSNS/SDNS	11 (44%)	
- davon selten rezidivierende Form	2 (8%)	
- davon häufig rezidivierende + steroid-abhängige Form	9 (36%)	
SRNS	11 (44%)	
keine Steroidtherapie erhalten	3 (12%)	
Pathologische Befunde		
Patient:innen mit Nierenbiopsie	20 (80%)	
- davon > 1 Biopsie pro Patient:in	2	
Ergebnis der Biopsien (n=22)		
Minimal Change Nephropathie	15 (68,18%)	
Fokal-Segmentale Glomerulosklerose	6 (27,27%)	
Membranöse Glomerulonephritis	1 (4,55%)	
Genetische Befunde		
Patient:innen mit molekulargenetischer Diagnostik	12 (48%)	
Patient:innen mit kausalen Mutationen des NS	4 (16%)	

Tabelle 3: Basisdaten der Kohorte

Je nach Parameter unter Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung oder des Medians mit Min. und Max.

5.2.2 Patient:innen mit nicht-genetischer Form des Nephrotischen Syndroms

In diesem Kapitel sollen die 21 Patient:innen beschrieben werden, deren Nephrotisches Syndrom nicht genetisch bedingt ist. Eingegangen wird auf die Rezidivhäufigkeit und Therapie. Zudem werden die Subgruppen männliches vs. weibliches Geschlecht sowie steroid-sensible vs. steroid-resistente Patient:innen bezüglich Alter bei Erstmanifestation, Anzahl an Rezidiven und weiteren Parametern verglichen. Die Beschreibung der 4 Patient:innen mit genetischer Mutation erfolgt in Kapitel 6.2.3 („Patient:innen mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms“).

5.2.2.1 Rezidivhäufigkeit

Bei Betrachtung aller Patient:innen im Hinblick auf den Krankheitsverlauf, weist der Großteil der Patient:innen (76,19%) Rezidive auf. Tabelle 4 zeigt, dass es dabei durchschnittlich zu 3 Rezidiven nach Erstmanifestation kommt. Die meisten Patient:innen (33,33%) zeigen 1-3 Rezidive. Mit 23,81% ist der Anteil der Gruppe, deren Patient:innen keine Rezidive zeigen, und der Gruppe derer, die über 6 Rezidive in ihrem Krankheitsverlauf zeigen gleich groß.

5.2.2.2 Vergleich der Patient:innen mit männlichem *versus* weiblichem Geschlecht

Tabelle 4 zeigt zudem Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Patient:innen bezüglich Alter bei Erstmanifestation und Rezidiven. Im Hinblick auf das Alter bei Erstmanifestation wird ein deutlicher Unterschied sichtbar. Während das mediane Alter bei den weiblichen Patientinnen 77 Monate beträgt, erkranken die männlichen Patienten im Median bereits mit 30 Monaten. Der Anteil an Patient:innen mit Rezidiven ist mit 83,33% bei den Mädchen und 73,33% bei den Jungen ähnlich. Die Mädchen zeigen im Median 2,5 Rezidive während des Beobachtungszeitraumes, die Jungen 3. Der Großteil der Mädchen fällt in die Kategorie „1-3 Rezidive“, während bei den Jungen jeweils 26,67% unter die Kategorie „1-3 Rezidive“ sowie unter die Kategorie „> 6 Rezidive“ fallen. 20% der Jungen zeigen 4-6 Rezidive.

	Gesamt n (Anteil in %) (n=21)	Weiblich (n=6)	Männlich (n=15)
Medianes Alter bei Erstmanifestation (Monate) (Min-Max)	50 (10-175)	77 (18-174)	30 (10-163)

Patient:innen mit Rezidiven	16 (76,19%)	5 (83,33%)	11 (73,33%)
Mediane Anzahl an Rezidiven	3 (0-17)	2,5 (0-10)	3 (0-17)
Anzahl an Rezidiven, n (Anzahl in %)			
Keine Rezidive	5 (23,81%)	1 (16,67%)	4 (26,67%)
1-3 Rezidive	7 (33,33%)	3 (50%)	4 (26,67%)
4-6 Rezidive	4 (19%)	1 (16,67%)	3 (20%)
> 6 Rezidive	5 (23,81%)	1 (16,67%)	4 (26,67%)

Tabelle 4: Alter bei Erstmanifestation, Rezidivhäufigkeiten aufgeteilt nach: alle Fälle, weibliche Patientinnen und männliche Patienten, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen
Je nach Parameter unter Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung oder des Medians mit Min. und Max.

5.2.2.3 Vergleich der Patient:innen mit SSNS versus SRNS

In Tabelle 5 erfolgt ein Vergleich der Gruppe, bestehend aus Patient:innen, die sich steroid-sensibel zeigen, mit der Gruppe aus Patient:innen, die nicht auf die Therapie mit Kortison ansprechen, sich also steroid-resistent zeigen.

Der Anteil der weiblichen Patientinnen ist in der Gruppe mit Steroidresistenz größer (40% vs. 18,2%). Das mediane Alter bei Erstmanifestation zeigt sich ähnlich (50 Monate in der Gruppe mit Steroidsensibilität vs. 53 Monate in der Gruppe mit Steroidresistenz). Als Ergebnis der Nierenbiopsie findet sich in der steroid-sensiblen Gruppe ausschließlich der Befund einer MCN. In der steroid-resistenten Gruppe weisen 3 Patient:innen eine FSGS und 6 eine MCN auf. Auffällig ist, dass es nur in der Gruppe mit Steroidresistenz zu Komplikationen des Nephrotischen Syndroms kommt. 2 Patient:innen dieser Gruppe erleiden ein thromboembolisches Ereignis sowie 2 ein akutes Nierenversagen. Bei einem Individuum kommt es zu einer Virusmeningitis.

	Gesamt (n=21)	SSNS (n=11)	SRNS (n=10)
Weiblich (%)	28,6 %	18,2 %	40 %
Medianes Alter bei Erstmanifestation (Monate) (Min-Max)	50 (10-174)	50 (10-98)	53 (10-174)
Ergebnis der Biopsien			
Minimal Change Nephropathie	14	8	6
Fokal-Segmentale Glomerulosklerose	3		3
Komplikationen			
Thromboembolisches Ereignis	2		2
<i>Sinusvenenthrombose</i>	2		2
<i>Thrombose V. jugularis int. re.</i>	1		1
Akutes Nierenversagen	2		2
<i>mit Dialyse</i>			
<i>mit Nierentransplantation</i>			
Infekte	1		1

<i>Virusmeningitis</i>	1	1
------------------------	---	---

Tabelle 5: Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation, Ergebnis der Biopsie, Komplikationen aufgeteilt nach: alle Fälle, steroid-sensible Form und steroid-resistente Form des Nephrotischen Syndroms, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen

Je nach Parameter unter Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung oder des Medians mit Min. und Max.
SSNS=Steroid-Sensibles Nephrotisches Syndrom, SRNS=Steroid-Resistentes Nephrotisches Syndrom, V. jugularis int. re.=Vena jugularis interna rechts

5.2.2.4 Therapie

Im Hinblick auf die Therapie des Nephrotischen Syndroms der Patient:innen wurde insbesondere das Ansprechen auf die Standardtherapie mit Glukokortikoiden (siehe Kapitel 6.2.1 „Basisdaten und Beschreibung der Kohorte“ und 6.2.2.3 „Vergleich der Patient:innen mit SSNS *versus* SRNS“) sowie die Einnahme von steroid-sparenden Immunsuppressiva erfasst.

5.2.2.4.1 Häufigkeit der Einnahme von steroid-sparenden Immunsuppressiva

Tabelle 6 zeigt die Anzahl sowie prozentualen Anteile der Patient:innen, die während des Beobachtungszeitraumes glukokortikoid-sparende Immunsuppressiva einnahmen. Zunächst wird dabei veranschaulicht, welcher Anteil der Patient:innen während des Beobachtungszeitraumes eine bestimmte Anzahl an Immunsuppressiva entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie einnahm. Bei dem Großteil der Kohorte (38,1%) bestand die immunsuppressive Therapie aus einer Substanz. Zudem zeigt sich die Anzahl der Patient:innen, die mindestens einmal genanntes Immunsuppressivum, entweder als Mono- oder im Rahmen einer Kombinationstherapie, einnahmen sowie die Anzahl der Patient:innen, die mit einer Kombinationstherapie aus mehreren steroid-sparenden Immunsuppressiva behandelt wurden. Am häufigsten wurden bei den Kombinationstherapien die Substanzen MMF und CsA eingenommen. Die generell am häufigsten eingenommene Substanz unter den steroid-sparenden Immunsuppressiva während des Beobachtungszeitraumes ist mit einem Anteil von 71,43% CsA.

Immunsuppressive Therapie	n (Anteil in %)
Anzahl der immunsuppressiven Medikamente	
0	3 (14,28%)
1	8 (38,1%)
2	6 (28,57%)
3	3 (14,29%)
> 3	1 (4,76%)
Art der Immunsuppressiven Therapie	
MMF	13 (61,9%)
CsA	15 (71,43%)

RTX	4 (19,05%)
Tacrolimus	1 (4,76%)
Duale oder Dreifach-Immunsuppressive Therapie	
MMF + CsA	6 (28,57%)
MMF + CsA + RTX	1 (4,76%)
MMF + Tacrolimus	1 (4,76%)

Tabelle 6: Anzahl und prozentuale Anteile der Patient:innen, die im Beobachtungszeitraum kein Immunsuppressivum oder bestimmte Anzahl an Immunsuppressiva als Mono- oder Kombinationstherapie einnahmen und der Patient:innen, die gelistetes Immunsuppressivum mind. einmal einnahmen und die mittels Kombinationstherapie behandelt wurden, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen

MMF=Mycophenolat-Mofetil, CsA=Ciclosporin A, RTX=Rituximab

5.2.2.4.2 Vergleich der Einnahme von einem Immunsuppressivum vs. > einem Immunsuppressivum

In Tabelle 7 wird die Kohorte anhand der Anzahl eingenommener steroid-sparender Immunsuppressiva in 2 Gruppen unterteilt. Mit Hilfe der Tabelle sollen diese beiden Gruppen bezüglich mittleren Alters, mittlerer Anzahl an Rezidiven sowie Klassifikation des Nephrotischen Syndroms verglichen werden. Die erste Gruppe, bestehend aus 8 Patient:innen, beinhaltet alle, die während des Beobachtungszeitraumes ein Immunsuppressivum einnahmen, während Individuen der 2. Gruppe, bestehend aus 10 Patient:innen, mind. 2 verschiedene Immunsuppressiva entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie nacheinander einnahmen.

In der 2. Gruppe ist die mittlere Anzahl an Rezidiven deutlich höher (6,9) als in der ersten Gruppe (1,75). Die Häufigkeit der verschiedenen Arten des Nephrotischen Syndroms ist in beiden Gruppen ähnlich. In beiden Gruppen zeigen jeweils 4 Patient:innen ein FRNS oder eine Steroidabhängigkeit. Eine Steroidresistenz zeigen in der ersten Gruppe 4 und in der 2. Gruppe 5 Patient:innen.

	1 Immunsuppressivum (n=8)	> 1 Immunsuppressivum (n=10)
Mittlere Anzahl an Rezidiven (\pm Stabw)	1,75 (\pm 1,48)	6,9 (\pm 4,86)
Klassifikation des NS, n (Anteil in %)		
- selten rezidivierende Form		1 (10%)
- häufig rezidivierende + steroid-abhängige Form	4 (50%)	4 (40%)
- steroid-resistente Form	4 (50%)	5 (50%)
- keine Steroidtherapie erhalten		
Mittleres Alter (\pm Stabw)	7,75 (\pm 4,59)	12,6 (\pm 5,19)

Tabelle 7: Vergleich der Gruppen „Einnahme eines Immunsuppressivums“ vs. „Einnahme > einem Immunsuppressivum“, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen Je nach Parameter unter Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung oder des Medians mit Min. und Max. Stabw=Standardabweichung, NS=Nephrotisches Syndrom

5.2.3 Patient:innen mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms

Bei 4 der 25 Patient:innen konnte mittels molekulargenetischer Testung die Diagnose einer genetisch bedingten Form des Nephrotischen Syndroms gestellt werden. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Basisdaten dieser Patient:innen. Es handelt sich um 3 Jungen, sowie ein Mädchen. Bei 2 von ihnen konnte eine Mutation im *ACTN4*-Gen, bei einem im *TPRKB*-Gen und bei einem anderen im *FAT1*-Gen nachgewiesen werden. Patientin #28 entwickelte während des Beobachtungszeitraums ein terminales Nierenversagen, sie erhielt im Verlauf eine Lebendnierenspende durch den Vater.

	#25	#27	#28	#30
Geschlecht	Männlich	Männlich	Weiblich	Männlich
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	10	2	12	4
Alter bei genetischer Diagnosesicherung (Jahre)	10	10	12	5
Gen	<i>TPRKB</i>	<i>FAT1</i>	<i>ACTN4</i>	<i>ACTN4</i>
Vererbungsmodus	AR	AR	AD	AD
Mutationen (auf Aminosäure-Ebene)	c.446A>G	c.8446_8447dupGC	c.1038C>G	c.719T>C
Resultierende Proteinveränderungen	p.Tyr149Cys	p.Phe2817Hisfs*13	p.G195D	p.Met240Thr
Ergebnis Nierenbiopsie	FSGS	MGN	-	FSGS
Immunsuppressive Therapie des NS	Ja (Prednison)	Nein	Nein	Ja (CsA)
Ansprechen auf immunsuppressive Therapie	Passagere Teilremission ab 5/2013			Passagere Teilremission ab 4/2018
Antiproteinurische Therapie	Ramipril Losartan	Ramipril Losartan	Ramipril Enalapril	Ramipril
CKD-Stadium bei Datenerhebung	CKD 1	CKD 1	CKD 2	CKD3
Auftreten eines terminalen Nierenversagens (Alter in Jahren)	Nein	Nein	Ja (12)	Nein

Nierentransplantation (Alter in Jahren)	Nein	Nein	Ja (13)	Nein
Extrarenale Symptome	Galloway-Mowat Syndrom: Psychomotorische Entwicklungsverzögerung, rezidiv. Absence-Anfälle	Asthma bronchiale, Z.n. rezidiv. Pyelonephritiden und vesikourethralem Reflux	Minderwuchs, Hypermenorrhö	-

Tabelle 8: Basisdaten der 4 Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom
AR=autosomal-rezessiv, AD=autosomal-dominant, FSGS=Fokal-Segmentale Glomerulosklerose,
MGN=Membranöse Glomerulonephritis, NS=Nephrotisches Syndrom, CsA=Ciclosporin A, CKD=chronic kidney disease, Z.n.=Zustand nach

5.2.3.1 Mutation des *TPRKB*-Gens

5.2.3.1.1 Patient #25

Patient #25 war zum Zeitpunkt der Datenauswertung 16 Jahre alt. Molekulargenetisch wies er eine homozygote pathogene Variante im Gen *TPRKB* (c.446A>G) mit der resultierenden Proteinveränderung p.Tyr149Cys auf.

Im Mai 2013 wurde der Patient, in einem Alter von 10 Jahren, bei Ödemen und einer verringerten Belastbarkeit stationär aufgenommen. Bei Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms erfolgte die Standardtherapie mit Prednison. Die Ödeme und die Eiweißausscheidung zeigten sich auf die Therapie mit Glukokortikoiden zunächst rückläufig. Im Verlauf konnte jedoch bei wiederkehrender Eiweißausscheidung und Ödemen periorbital und an den unteren Extremitäten eine Prednisonresistenz konstatiert werden. Die Nierenbiopsie zeigte eine FSGS. Es lagen zudem extrarenale Manifestationen, wie eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie rezidivierende Absence-Anfälle, vor. Bei Verdacht auf ein Galloway-Mowat-Syndrom erfolgte im Oktober 2018 eine kraniale Magnetresonanztomographie, die den Befund einer Hirnatrophie erbrachte. Mit einem Alter von 10 Jahren erfolgte im März 2019 ein Next Generation Sequencing im Rahmen einer molekulargenetischen Testung. Die pathogene Variante im Gen *TPRKB* wurde nachgewiesen. Der Befund sicherte eine monogene Nephropathie und die Diagnose eines Galloway-Mowat-Syndroms Typ 5. Seit Juni nahm der Patient Ramipril und seit August 2013 Losartan ein. Im Oktober 2013 wurde zusätzlich Vitamin D angesetzt. Aufgrund seiner neurologischen Symptomatik wurde der Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit Lamotrigin, Valproat und Risperidal behandelt.

Eine luxierte Hüfte bei Hüftdysplasie wurde im Januar 2014 operativ versorgt. Im Juli 2014 wurde dem Patienten eine aseptische Knochennekrose mit 2 Herden im Knie diagnostiziert. Ebenfalls wurde im Juli 2014 eine Hormonsubstitution mit L-Thyroxin bei Hypothyreose begonnen. Im November 2017 erlitt der Patient eine Pneumonie.

Im Rahmen der Behandlung zeigte der Patient allergische Reaktionen auf Chloralhydrat und Promethazinhydrochlorid, sowie auf Clarithromycin, Dexamethason und Chlorprothixen.

5.2.3.1.2 Das Galloway-Mowat-Syndrom und bisher identifizierte Varianten des *TPRKB*-Gens

Das Galloway-Mowat-Syndrom (GAMOS) ist ein seltenes, autosomal-rezessiv vererbbares Syndrom, erstmals beschrieben im Jahr 1968¹²⁸. Typischerweise leiden erkrankte Kinder an einem in den ersten Lebensjahren auftretenden Nephrotischen Syndrom und einer Mikrozephalie mit psychomotorischer Entwicklungsverzögerung¹²⁸⁻¹³¹. Die meisten Patient:innen mit Galloway-Mowat-Syndrom zeigen zudem faziale Dysmorphien wie einen Hypertelorismus, eine Mikrogathie sowie abnormal entwickelte Ohren. Der Großteil der betroffenen Kinder verstirbt im frühen Kindesalter^{130,132}. Es konnten mehrere Gene als Ursache des Syndroms identifiziert werden. Neben dem zuerst entdeckten *WDR73*-Gen wurden 4 weitere Gene: *OSGEP*, *LAGE3*, *TP53RK* und *TPRKB* identifiziert¹²⁸. Jedes dieser genannten 4 Gene kodiert einen der Bestandteile des KEOPS-Komplexes, der sich aus insgesamt 5 Bestandteilen zusammensetzt. Die Abkürzung KEOPS steht für „kinase, endopeptidase and other proteins of small size“. Der Komplex ist an mehreren Zellprozessen, wie der Kontrolle der Telomerlänge und der Genomerhaltung, beteiligt und spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung von Gehirn und Nieren¹²⁸⁻¹³⁰. Die oben genannten 5 Gene konnten bis dato in 54 Familien beschrieben werden. Den größten Anteil der genetischen Ursachen bildet dabei das *OSGEP*-Gen, das in 26 der Familien (48,15%) ursächlich für das GAMOS war.

Das *TPRKB*-Gen, Genlocus 2p13.1, wurde bisher in nur 2 Familien als Ursache beschrieben und bildet mit 3,7% den kleinsten Anteil^{128,130}. Diese 2 Familien waren Teil einer Kohorte, bestehend aus 91 Familien mit GAMOS, die Braun et al.¹³⁰ 2017 untersuchten. In 32 der 91 Familien konnte eine der 4 Mutationen *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK* oder *TPRKB* nachgewiesen werden. Braun et al. zeigten, dass das Galloway-Mowat-Syndrom Typ 5 durch eine homozygote Mutation des *TPRKB*-Gens auf Chromosom 2p13 verursacht wird. Eine Mutation des *TPRKB*-Gens wurde in 2 Familien bei jeweils einem Patienten nachgewiesen. Bei beiden Patienten zeigte sich jeweils eine Blutsverwandtschaft der Eltern. Patient B123, ägyptischer Abstammung, zeigte auf Aminosäureebene eine homozygote c.407T-C Transition in Exon 4 des *TPRKB*-Gens, Patient B1144, europäischer Abstammung, eine homozygote c.446A-G Transition in Exon 5 des Gens. Beide Patienten wiesen ab einem Alter von 4 Jahren ein Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie auf. Die histopathologische Untersuchung einer Nierenbiopsie ergab bei beiden den Befund einer FSGS. Zu den neurologischen Merkmalen beider gehörten eine primäre Mikrozephalie, eine Entwicklungsverzögerung mit geistiger Behinderung, eine Spastik sowie Ataxie. Eine kraniale Bildgebung zeigte jeweils verschiedene Anomalien des Gehirns wie eine Pachygyrie, eine verminderte Myelinisierung, eine

Hirnatrophie und erweiterte Ventrikel. An dysmorphen Gesichtszügen zeigten sich bei beiden ein Hypertelorismus, ein Epikanthus, tiefliegende Augen sowie ein hervorstehendes Kinn. Einer der Patienten entwickelte eine terminale Niereninsuffizienz und verstarb mit einem Alter von knapp 7 Jahren, während der andere mit 6 Jahren noch eine normale Nierenfunktion zeigte. Der Verlauf bei unserem Patienten #25 ist mit den beiden beschriebenen hinsichtlich der extrarenalen Manifestationen vergleichbar. Zudem zeigte sich bei ihm, wie bei den eben beschriebenen 2 Fällen, bioptisch eine FSGS. Interessanterweise manifestierte sich das SRNS bei unserem Patienten deutlich später. Während die bereits beschriebenen 2 Fälle mit 4 Jahren erkrankten, manifestierte sich das Nephrotische Syndrom bei unserem Patienten erst in einem Alter von 10 Jahren.

Fall	Mutation (auf Aminosäureebene)	Resultierende Proteinveränderung	Exon (Zygotie)	Alter bei Erstmanifestation	Extrarenale Manifestation	Biopsieergebnis
Patient B123	c.407T-C	leu136-to-pro	4 (Hom)	4 Jahre	Neurologische Symptome, Hirnanomalien, dysmorphe Gesichtszüge	FSGS
Patient B1144	c.446A-G	tyr149-to-cys	5 (Hom)	4 Jahre	Neurologische Symptome, Hirnanomalien, dysmorphe Gesichtszüge	FSGS
#25	c.446A-G	p.Tyr149Cys	5 (Hom)	10 Jahre	Galloway-Mowat Syndrom: Psychomotorische Entwicklungsverzögerung, rezidiv. Absence-Anfälle	FSGS

Tabelle 9: Bisher in der Literatur beschriebene Fälle mit Nephrotischem Syndrom und Varianten des *TPRKB*-Gens (B123, B1144) verglichen mit unserem Fall (#25)
Fall B123 und B1144 beschrieben von Braun et al.¹³⁰
Hom=homozygot, FSGS=Fokal-Segmentale Glomerulosklerose

5.2.3.2 Mutation des *FAT1*-Gens

5.2.3.2.1 Patient #27

Patient #27 war bei Datenerhebung 10 Jahre alt. Er wies eine homozygote Mutation des *FAT1*-Gens (c.8446_8447dupGC) mit resultierender Proteinveränderung p.Phe2817Hisfs*13 auf. Auffällig wurde der Patient mit rezidivierenden Pyelonephritiden und Infekten in einem Alter von 6 Monaten. Es zeigte sich ein vesikourethraler Reflux Grad 3, der sich spontan zurückbildete. Klinisch zeigte der Patient bei Erstmanifestation des Nephrotischen Syndroms in einem Alter von 2 Jahren periorbitale Ödeme und einen geblähten Bauch. Im Rahmen der Diagnostik zeigte sich ein Hypertonus, eine Mikrohämaturie sowie eine Proteinurie bei normaler Nierenfunktion. Familienanamnestisch zeigten die Mutter und die Schwester ebenfalls einen auffälligen Urinbefund mit einer Hämaturie und Proteinurie. Der Patient, seine Schwester sowie der Onkel zeigten eine Syndaktylie. Die Großmütter des Patienten sind

Cousinen. Es wurde eine Therapie mit Ramipril etabliert. Bei weiterhin erhöhten Blutdruckwerten wurde Bisoprolol ergänzt, nach 2 Jahren jedoch durch Amlodipin ersetzt, da sich kein Therapieerfolg einstellte und der Patient an einem Asthma bronchiale litt. Amlodipin tolerierte der Patient bei zunehmender Obstipation schlechter. Infolgedessen wurde der Patient 5 Monate später auf Losartan umgestellt und erhielt damit eine duale Renin-Angiotensin-Aldosterin-Blockade (RAAS-Blockade) mit Ramipril und Losartan, die er nebenwirkungsfrei vertrug. Die Therapie führte zu einer Normalisierung des Blutdrucks und einer vorübergehend verringerten Proteinurie. In einem Alter von 5 Jahren wurde wegen einer weiterhin bestehenden Albuminurie eine Nierenbiopsie durchgeführt. Der histopathologische Befund wies eine MGN nach. Die Nierenfunktion nahm rapide ab, sodass mit 10 Jahren eine molekulargenetische Diagnostik erfolgte, im Rahmen derer sich die Mutation des *FAT1*-Gens zeigte. Der Patient nahm am Ende des Beobachtungszeitraums zusätzlich zur bereits genannten Medikation ein Vitamin-D-Präparat sowie Natriumhydrogencarbonat zur Behandlung der metabolischen Azidose bei chronischem Nierenversagen ein.

5.2.3.2.2 Bisher identifizierte Varianten des *FAT1*-Gens

FAT1 ist Bestandteil einer kleinen Familie von Cadherin-ähnlichen Genen, die eine zentrale Rolle in der tubulären Regeneration spielen und dessen Genprodukte einen zentralen Bestandteil des Schlitzdiaphragmas bilden⁷. Lahrouchi et al.¹³³ konnten zudem zeigen, dass Genprodukte des *FAT1*-Gens an der Augenentwicklung bzw. Mutationen in genanntem Gen an der Pathogenese von Kolobomen beteiligt sind.

Bis dato wurden 5 Studien durchgeführt, die die Rolle einer *FAT1*-Mutation bei Patient:innen mit einem Nephrotischen Syndrom bzw. einer renalen Manifestation beschreiben.

Erstmals berichteten Gee et al.¹³⁴ (2016) über 4 Individuen mit einer *FAT1*-Mutation aus 4 verschiedenen Familien, die ein SRNS, eine tubuläre Ektasie sowie eine Hämaturie entwickelten. Der Großteil dieser Patient:innen zeigte eine Erstmanifestation der Symptome im Jugendalter (9-15 Jahre). Nur bei einem Patienten trat die Symptomatik bereits im 2. Lebensmonat auf. Bei 3 der Patient:innen wurde eine Missense-Mutation des *FAT1*-Gens nachgewiesen, bei einem Individuum mit blutsverwandten Eltern eine Nonsense-Mutation mit der Folge eines verkürzten Genproduktes. Alle diese 4 Fälle zeigten extrarenale Manifestationen wie Entwicklungsverzögerung und ophthalmologische Abnormalitäten.

Eine andere Studie von Serajpour et al.¹³⁵ (2019) beschreibt den Fall eines 10-jährigen Mädchens mit SRNS und blutsverwandten Eltern.

In der Fallbeschreibung von Rossanti et al.⁷ (2020) wird der Fall eines 8-jährigen Jungen, der mit 3 Jahren eine Proteinurie entwickelte und bis heute keine weiteren extrarenalen Symptome zeigt, erläutert. Mittels einer Prednisontherapie konnte keine Remission erreicht werden. Der Patient wird derzeit mit einem Angiotensinblocker behandelt und zeigt eine normale

Nierenfunktion. Es wurden heterozygote, pathogene Varianten des *FAT1*-Gens, nachgewiesen. Als Grund für die mildere klinische Ausprägung des Patienten vermuteten Rossanti et al. unter anderem eine Kompensation der Mutation durch andere *FAT*-Proteine und die Lokation der Mutation, die bei dem Patienten außerhalb der Cadherin-Wiederholsequenz liegt und bei den Phenotypen mit schwererer Ausprägung innerhalb dieser Domäne.

Lahrouchi et al.¹³³ berichteten in ihrer Publikation von 2019 von einem Syndrom, dass durch eine okuläre Manifestation, eine Syndaktylie sowie eine Nephropathie gekennzeichnet und durch eine Mutation im *FAT1*-Gen ausgelöst wird. Sie zeigten, dass Mutationen im *FAT1*-Gen eine schwere Multisystemstörung verursachen können. Dafür führten sie 10 Fälle aus 5 Familien mit einer Mutation im *FAT1*-Gen auf, die nahezu alle den Symptomkomplex aus okulärer Manifestation, Syndaktylie und renaler Manifestation aufwiesen. Die Patient:innen litten an einem zuvor unbeschriebenen Syndrom. Erstmals brachten Lahrouchi et al. eine Mutation im *FAT1*-Gen in Zusammenhang mit diesem Symptomkomplex. Für eine okuläre Manifestation wie dem hier beschriebenen Kolobom der Choroidea galten bislang nur andere Gene als ursächlich. In allen 5 Familien wurden mutierte Allele rezessiv von jedem der nicht betroffenen blutsverwandten Eltern vererbt. Der kausale Zusammenhang zwischen einer Mutation im *FAT1*-Gen und einem Kolobom wurde durch Studien an Mäusen und Fischen festgestellt. 5 der 10 beschriebenen Patient:innen, aufgeführt in Tabelle 10, zeigten eine renale Manifestation. Patient IV:1 der Familie 3 zeigte mit 20 Jahren ein CKD Stadium 5; eine Nierenbiopsie erbrachte den Befund einer FSGS. Sein Bruder, Patient IV:3 aus Familie 3, entwickelte in einem Alter von 20 Jahren eine intermittierende Proteinurie bei normaler Nierenfunktion. Patient II:1 aus Familie 5 wurde mit 15 Jahren mit einer Proteinurie und Hämaturie stationär aufgenommen. Der Befund seiner Nierenbiopsie zeigte eine glomerulotubuläre Nephropathie. 2 Geschwister aus Familie 1 (IV:1 und IV:5) wiesen eine asymptotische Proteinurie auf. Lahrouchi et al. fanden unter ihren Patient:innen mit Mutationen im *FAT1*-Gen ein breites Spektrum an Nierenbeteiligung, das von asymptotischer Proteinurie bis hin zu einem schweren Nephrotischen Syndrom reichte. Daher empfiehlt die Arbeitsgruppe Patient:innen mit einer *FAT1*-Mutation, sich einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung der Nierenfunktion zu unterziehen.

In der aktuellsten Studie von Fabretti et al.¹³⁶ berichtet die Arbeitsgruppe über 4 Fälle aus 3 Familien mit einer nachgewiesenen *FAT1*-Mutation. Einer dieser Fälle ist Patient #27 unserer Kohorte. Sein Krankheitsverlauf wurde im Rahmen der Studie von Fabretti et al. erstmals publiziert. Fall 7 ist der Nachkomme blutsverwandter Eltern. In einem Alter von 2 Jahren wurde die Diagnose einer Nierenhypodysplasie gestellt. Der Verlauf konnte nicht weiter dokumentiert werden bis der Patient mit 9 Jahren mit einer akuten Appendizitis stationär aufgenommen wurde. Es wurde ein terminales Nierenversagen festgestellt und umgehend eine

Peritonealdialyse eingeleitet. In einem Alter von 11 Jahren erhielt der Patient eine Lebendnierenspende seiner Mutter. Extrarenal zeigten sich bei dem Patienten okuläre Manifestationen, eine Syndaktylie sowie erhöhte Transaminasen- und LDH-Werte ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Seine jüngere Schwester, ebenfalls von Fabretti et al. beschrieben, wies auch eine FAT1-Mutation sowie eine okuläre Manifestation und eine Syndaktylie, jedoch keine renale Manifestation auf. Sie ist daher in Tabelle 10 nicht aufgelistet. Fall 8 wurde in einem Alter von 6 Jahren mit einem Nephrotischem Syndrom vorstellig. Die Nierenbiopsie zeigte eine diffuse Mesangiosklerose sowie eine tubuläre Ektasie. Die Nierenfunktion nahm rapide ab und in einem Alter von 7 Jahren wurde mit einer Hämodialyse begonnen. Mit 9 Jahren wurde der Patient nierentransplantiert. Darüber hinaus weist der Patient eine okuläre Manifestation, eine psychomotorische Verzögerung, Taubheit sowie wiederkehrende epileptische Anfälle auf.

Interessanterweise zeigt sich das Spektrum der FAT1-assoziierten Erkrankungen sehr breit und heterogen. Unser Patient zeigt mit der Syndaktylie als extrarenale Manifestation eine FAT1-Mutation, die in seinem Fall ursächlich für eine syndromale Nephropathie ist.

Fall	Mutation (auf Aminosäureebene)	Proteinveränderung	Exon (Zygotie)	Alter bei Erstmanifestation (bei terminalem Nierenversagen)	Extrarenale Manifestation	Biopsieergebnis (Alter)
1	c.3093_3096del	p.P1032Cfs*11	2 (Hom)	15 Jahre	Pachygyrie, Pulmonalarterienstenose, Intelligenzminderung, bilaterale Blepharoptosis	Tubuläre interstitielle Nephritis, mesangiale Sklerose, dünne glomeruläre Basalmembran (12 Jahre)
2	c.857A>G	p.N286S	2 (Hom)	15 Jahre (15 Jahre)	Ewing-Sarkom (15 Jahre) mit Lungen- u. Wirbelsäulenmetastasen, vesikourethraler Reflux	n.a.
3	c.3008C>T c.9259C>T	p.A1003V p.R3087G	2 (Het) 13 (Het)	9 Jahre	Hodgkinlymphom (10 Jahre)	MCN (9 Jahre)
4	c.4517G>A c.5671C>A	p.R1506H p.P1891T	8 (Het) 10 (Het)	2 Monate	Hydrocephalus	DMS (2 Jahre)
5	c.10570C>A	p.Q3524K	19 (Hom)	10 Jahre	n.a.	MesPGN (n.a.)
IV:1 (Fam 1)	c.2207dupT	p.I737NfsX7	(Hom)	n.a.	Okuläre Manifestation,	-
IV:5 (Fam 1)	c.2207dupT	p.I737NfsX7	(Hom)	n.a.	Okuläre Manifestation, Syndaktylie	-
IV:1 (Fam 3)	c.2600_2601delCA	p.T867IfsX4	(Hom)	n.a.	Syndaktylie	FSGS (20 Jahre)
IV:3 (Fam 3)	c.2600_2601delCA	p.T867IfsX4	(Hom)	n.a.	Okuläre Manifestation, Syndaktylie, geistige Behinderung	-

II:1 (Fam 5)	c.3093_3096del	p.P1032CfsX11	(Hom)	n.a.	Okuläre Manifestation, geistige Behinderung	Tubuläre interstitielle Nephritis, Mesangiale Sklerose (12 Jahre)
6	c.5480_5483del c.12867dup	p.G1827Vfs*6 p.E4290Rfs*30	10 (Het) 25(Het)	3 Jahre	-	Ablösung der Podozyten von Basal- membran (FPE) (3 Jahre)
7	c.5648T>A	p.Leu1883*	10 (Hom)	2 Jahre (9 Jahre)	Okuläre Manifestation, Syndaktylie, erhöhte Transaminasen/ LDH	-
8	c.2563G>A c.5539G>A	p.Gly855A rg p.Val1847Ile	10 (Compound- Heterozy- gotie)	6 Jahre (7 Jahre)	Okuläre Manifestation, psychomotorische Verzögerung, Taubheit, Epilepsie, Hypothyreose, hypophysäres Adenom	Diffuse Mesangialsklerose, tubuläre Ektasie (6 Jahre)
#27	c.8446_8447dupGC	p.Phe2817Hisfs*13	10 (Hom)	2 Jahre	Asthma bronchiale, Syndaktylie	MGN (5 Jahre)

Tabelle 10: Bisher in der Literatur beschriebene Fälle mit Nephrotischem Syndrom und Varianten des *FAT1*-Gens (Fall 1-6) verglichen mit unserem Fall (#27)

Fall 1-4 beschrieben von Gee et al.¹³⁴, Fall 5 von Serajpour et al.¹³⁵ und Fall 6 von Rossanti et al.⁷, Fälle der Familien 1,3,5 von Lahrouchi et al.¹³³, Fälle 7,8 von Fabretti et al.¹³⁶

Hom=homozygot, Het=heterozygot, CsA=Ciclosporin A, RT=Radiotherapie, CHT=Chemotherapie, MCN=Minimal Change Nephropathie, DMS=Diffuse mesangiale Sklerose, NE=Nephrektomie, n.a.=„nicht auswertbar“- fehlende Daten, MesPGN=Mesangial proliferative Glomerulonephritis, FPE=Foot process effacement, Fam=Familie, MGN=Membranöse Glomerulonephritis

5.2.3.3 Mutation des *ACTN4*-Gens

5.2.3.3.1 Patientin #28

Patientin #28 war bei Datenerhebung 17 Jahre alt. Bei ihr konnte eine dominante de-novo Mutation des *ACTN4*-Gens (c.1038>G), mit resultierender Proteinveränderung p.G195D, festgestellt werden.

Bei Manifestation der Erkrankung war die Patientin 12 Jahre alt. Sie litt an Übelkeit, frontalen Kopfschmerzen und zeigte eine arterielle Hypertension, eine renale Anämie, Aszites sowie Pleura- und Perikardergüsse. Die Patientin erlitt noch im selben Jahr ein terminales Nierenversagen, erhielt für ein Jahr eine Peritonealdialyse und wurde 2015 schließlich nierentransplantiert. Es handelte sich dabei um eine Lebendspende des Vaters. Immunsupprimiert wurde die Patientin dabei mit Tacrolimus, MMF und Prednison. Letzteres wurde ausgeschlichen. Nach der Transplantation kam es zu einer Infektion mit dem Bakterium *Clostridium difficile*, die oral antibiotisch mit Vancomycin über 10 Tage behandelt wurde.

Die Patientin zeigte zudem einen Minderwuchs, sowie eine Linksherzhypertrophie und eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz. Sie litt an einer Hypermenorrhoe, die zunächst mit Asumate, Levonorgestrel und Ethinylestradiol, eingestellt wurde. Ein Absetzen wurde jedoch aufgrund von Taubheitsgefühlen der Hände erforderlich.

Neben der Immunsuppression im Rahmen der Nierentransplantation, nahm die Patientin zum Zeitpunkt der Datenerhebung Metoprolol, Ramipril, ein Vitamin-D- sowie ein Eisenpräparat ein.

Der Fall von Patientin #28 wurde bereits 2016 von Bartram et al., einer Arbeitsgruppe der Uniklinik Köln, publiziert¹³⁷.

5.2.3.3.2 Patient #30

Patient #30 war bei Datenerhebung 8 Jahre alt. Molekulargenetisch konnte eine dominante de-novo Mutation im *AKTN4*-Gen (c.719T>C) mit der resultierenden Proteinveränderung p.Met240Thr identifiziert werden.

Mit einem Alter von 4 Jahren zeigte der Patient eine asymptomatische Proteinurie. 4 Monate später erfolgte in einem Alter von 5 Jahren eine Biopsie mit dem Befund einer MCN. Es erfolgte die Gabe von Ramipril, jedoch keine Therapie mit Steroiden. Bei persistierender Proteinurie erfolgte ein Jahr später, in einem Alter von 6 Jahren, eine 2. Biopsie. Der histopathologische Befund zeigte eine FSGS. Zeitgleich wurde eine dominante de-novo Mutation im *AKTN4*-Gen nachgewiesen. Interessanterweise zeigte der Patient auf eine Therapie mit CsA eine Teilremission der Proteinurie.

Patient #30 wurde 2023 von Odenthal et al. in einer Publikation¹³⁸ beschrieben. Die hiesige Arbeitsgruppe konnte die Pathogenität dieser neuen Mutation am Modell der *Drosophila melanogaster* nachweisen. Sie zeigten, dass die Proteinveränderung p.Met240Thr zu einer verminderten Alpha-Actinin-4-Stabilität sowie zu einer Umlagerung des Aktin-Zytoskeletts führt. Das *Drosophila*-Modell konnte im Rahmen der Studie als einfaches und praktisches Instrument zur Untersuchung monogener Nierenerkrankungen in vivo klassifiziert werden.

5.2.3.3.3 Bisher identifizierte Varianten des *ACTN4*-Gens

Bis dato konnten 22 (unsere 2 Fälle #28 und #30 nicht miteingeschlossen) pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten des *ACTN4*-Gens identifiziert werden. Alle bisher in der Literatur aufgeführten *ACTN4*-Varianten entstanden de novo.

Der Nachweis einer pathogenen *ACTN4*-Variante ist bei Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom mit Blick auf vorangegangene Studien äußerst selten. So konnten Sadowski et al.³⁵ unter 2016 Individuen mit SRNS keine krankheitsverursachende *ACTN4*-Variante identifizieren. Ebenso erging es Wang et al.¹³⁹, die unter 110 chinesischen Kindern mit SRNS keine Variante nachweisen konnten. Tabelle 6 zeigt die bisher beschriebenen *ACTN4*-Mutationen mit Nephrotischem Syndrom anderer Studien, sowie die in unserer Kohorte beschriebenen 2 Fälle mit pathogener *ACTN4*-Mutation.

Das *ACTN4*-Gen ist auf Chromosom 19q13.2 lokalisiert. Sein Protein Aktinin alpha 4 ist ein Bestandteil von 4 Aktinin-bindenden Proteinen und kommt ubiquitär im Körper, vor allem

jedoch in der Plazenta und den Nieren vor. Aktinin alpha 4 besteht aus 3 Domänen: der Bindungsdomäne des Aktins („actin binding domain“, ABD) am N-terminal, Spektrin und dem C-terminal.

Die bisher 22 identifizierten krankheitsverursachenden Varianten sind zum größten Teil Missense-Mutationen in der ABD des *ACTN4*-Gens (siehe Tabelle 6). 3 Varianten befanden sich in der Spektrin-Domäne (Fall 19, 20, 21). Bisher nachgewiesene Varianten im C-Terminal konnten nicht als krankheitsverursachend für ein Nephrotisches Syndrom klassifiziert werden und sind damit in der Tabelle nicht mit aufgeführt. Auffällig ist, dass Patient:innen mit einer Variante in der ABD eine Proteinurie vor ihrem 18. Lebensjahr und einen schnellen Progress bis zum terminalen Nierenversagen zeigten, während es bei Patient:innen mit einer Variante der Spektrin-Domäne erst nach ihrem 18. Lebensjahr zu einer Proteinurie kam.

Der Großteil der Patient:innen mit einer pathogenen Variante im *ACTN4*-Gen zeigte eine im Jugendalter beginnende Proteinurie sowie ein schnell eintretendes terminales Nierenversagen. Eine schwere Proteinurie, eine frühe Erstmanifestation sowie eine schnelle Progression zu einem terminalen Nierenversagen sind typisch bei einem *ACTN4*-vermittelten Nephrotischen Syndrom¹⁴⁰. Interessanterweise manifestierte sich das Nephrotische Syndrom bei unseren Patient:innen trotz der in beiden Fällen dominant-vererbten *ACTN4*-Mutation im Kindes- und Jugendalter. Wie bei unseren beiden Fällen, konnte bei den meisten in der Literatur beschriebenen Fällen mit einer *ACTN4*-Mutation als bioptischer Befund eine FSGS nachgewiesen werden.

Fall	Mutation (auf Aminosäureebene)	Proteinver-änderung	Proteindomäne	Alter bei Erstmanifestation (bei terminalem Nierenversagen)	Biopsie-ergebnis
1	c.175T>C	p.W59R	ABD	5 Jahre (8 Jahre)	FSGS
2	c.184>A	p.S62T	ABD	n.a.	FSGS
3	c.214>C	p.E72Q	ABD	n.a.	FSGS
4	c.448_450delATC	p.I150del	ABD	n.a.	FSGS
5	c.457T>C	p.F153L	ABD	n.a.	FSGS
6	c.464T>C	p.I155T	ABD	3 Jahre	FSGS
7	c.475T>C	p.S159P	ABD	15,1 Jahre	n.a.
8	c.584G>A	p.G195D	ABD	13 Jahre	n.a.
9	c.671T>C	p.I224P	ABD	6 Jahre (13 Jahre)	FSGS
10	c.763A>G	p.K255E	ABD	n.a.	FSGS
11	c.776C>T	p.T259I	ABD	n.a.	FSGS
12	c.776C>A	p.T259N	ABD	6 Jahre	FSGS
13	c.782T>A	p.V261E	ABD	7 Jahre (15 Jahre)	FSGS
14	c.784T>C	p.S262P	ABD	5 Jahre (5 Jahre)	FSGS

15	c.785C>T	p.S262F	ABD	3 Jahre	FSGS
16	c.778_786delTATGTG TCC	p.Y260_S262del	ABD	12 Jahre (13 Jahre)	FSGS
17	c.793T>C	p.Y265H	ABD	14 Jahre (14 Jahre)	FSGS
18	c.912 + 1G>A		ABD	8 Jahre	FSGS
19	c.1043A>G	p.Q348R	Spectrin	20 Jahre	FSGS
20	c.1606C	p.R536S	Spectrin	n.a.	FSGS
21	c.2242>G	p.N748D	Spectrin	54 Jahre	FSGS
22	c.494C>T	p.A165V	ABD	17 Jahre	n.a.
#28	c.1038>G	p.G195D	ABD	12 Jahre (12 Jahre)	FSGS
#30	c.719T>C	p.Met240Thr	ABD	4 Jahre	FSGS

Tabelle 11: Bisher beschriebene *ACTN4*-Mutationen mit Nephrotischem Syndrom (Fall 1-22) verglichen mit unseren Fällen (#28, #30)

Fall 1 wurde beschrieben von Weins et al.¹⁴¹, Fall 2 von Dai et al.¹⁴², Fall 3 von Weins et al.¹⁴¹, Fall 4 von Rodrigues et al.¹⁴³, Fall 5 von Barua et al.¹⁴⁴, Fall 6 von Giglio et al.⁹⁵, Fall 7 von Bezdicka et al.¹⁴⁵, Fall 8 von Bartram et al.¹³⁷, Fall 9 von Nagano et al.⁶, Fall 10 von Kaplan et al.¹⁴⁶, Fall 11 von Bartram et al.¹³⁷, Fall 12 von Sen et al.³⁹, Fall 13 von Dai et al.¹⁴², Fall 14 von Kakajiwala et al.¹⁴⁷, Fall 15 von Choi et al.¹⁴⁸, Fall 16 von Bierzynska et al.¹⁴, Fall 17 von Feng et al.¹⁴⁹, Fall 18 von Nagano et al.⁶, Fall 19 von Rodrigues et al.¹⁴³, Fall 20 von Schapiro et al.¹⁵⁰, Fall 21 von Safarikova et al.¹⁵¹, Fall 22 von He et al.¹⁴⁰⁴

ABD=actin binding domain, FSGS=Fokal Segmentale Glomerulosklerose, n.a.=„nicht auswertbar“-fehlende Daten

6 Diskussion

6.1 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Nephrotische Syndrom des Kindesalters gehört zu den seltenen Erkrankungen. Das im Rahmen der KFO 329 implementierte FOrMe-Register hat das Ziel, die klinischen Verläufe von pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom zu erfassen, um so verschiedene Analysen dieser speziellen Kohorte zu ermöglichen und eine Basis für weitere klinische Studien zu setzen.

Ziel der vorliegenden Studie war 1.) die Eingabe der ersten 25 pädiatrischen Patient:innen in das Register, 2.) die Auswertung dieser Patient:innen mit besonderem Fokus auf die Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms und 3.) die Anwendbarkeit des Registers übergeordnet zu analysieren. Ein Schwerpunkt wurde auf Patient:innen der Kohorte gelegt, die eine genetisch bedingte Form des Nephrotischen Syndroms zeigten.

6.2 Anwendbarkeit des FOrMe-Registers

6.2.1 Fazit nach Auswertung der Daten der ersten 25 Patient:innen des Registers

Die Dateneingabe in das FOrMe-Register gestaltete sich sowohl technisch als auch zeitlich sehr günstig. Während der Verschriftlichung meiner Ergebnisse fielen jedoch einzelne Punkte auf, die eine Auswertung der Daten mit dem Register erschwerten.

In der Kategorie „Klassifikation des Nephrotischen Syndroms“ bietet das Register nur die Optionen „selten rezidivierende Form“, „steroid-resistente Form“ und „häufig rezidivierende + steroid-abhängige Form“. Eine Unterteilung der letzten Option ließe im Hinblick auf den Verlauf eine genauere Aussage bezüglich des Steroidansprechens zu. Die Option fasst 2 Bezeichnungen zusammen, die jeweils unterschiedliche Definitionen aufweisen (siehe Kapitel 3.1.2.1 „Ansprechen auf eine Therapie mit Steroiden“). Zudem ist eine detaillierte Erfassung der eingenommenen Medikamente nicht möglich, da bis dato nur maximal 5 Medikamente in die Einnahmeliste eingetragen werden können.

Es kann keine Evaluation zur Eingabe und Auswertung der Daten im Rahmen von Follow-ups erfolgen, da die Daten der Patient:innen im Rahmen dieser Arbeit lediglich zu einem Zeitpunkt erfasst wurden. Durch die intensive Beschäftigung mit dem Register kann ich jedoch vermuten, dass auch das Erfassen von Daten in Follow-ups reibungslos funktioniert und das Register zu einer noch größeren Informationsquelle für geplante Studien werden kann.

In dieser Arbeit kann aufgrund der geringen Kohortengröße keine generelle, statistisch gesicherte Aussage zu allen Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom getroffen werden, weil die Kohorte mit einer Größe von 25 Patient:innen nicht repräsentativ ist. Es lässt sich allerdings das Fazit ziehen, dass das Register geeignet ist, in Zukunft größere Datensätze von Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom zu erfassen und auszuwerten. Das Auswerten der ersten 25 eingetragenen Patient:innen in das Register hat bereits gezeigt, dass das Register sehr umfassend ist und viele Parameter abdeckt, die für eine sinnvolle Auswertung nötig sind. So lassen sich zum Beispiel Risikofaktoren herausarbeiten, Therapien vergleichen und besondere Patient:innengruppen, wie jene mit einer genetischen Form des Nephrotischen Syndroms, erfassen.

Es fehlen bislang großangelegte, systematische Interventionsstudien bezüglich des Nephrotischen Syndroms. Hürden des Durchführens dieser ausstehenden Studien stellen zum einen die relativ geringe Patient:innenzahl und die Heterogenität der Erkrankung und zum anderen die hohen Kosten solcher Studien durch die lange Nachbeobachtungszeit zur Erfassung von Langzeitdaten dar. Eine Alternative bieten Register, wie das hier vorgestellte FOrMe-Register, die weltweit das Zusammentragen von Daten zum Nephrotischen Syndrom

zum Ziel haben. Auf diesem Weg können Daten in mehreren Zentren zur gleichen Zeit erfasst und für eine spätere Auswertung genutzt werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein positives Fazit bezüglich des FOrMe-Registers gezogen werden. Mit Hilfe seiner präzisen Datenerfassung kann das Register in Zukunft helfen, fehlende Forschungsdaten über das Nephrotische Syndrom zusammenzutragen und so Hypothesen für neue, großangelegte, systematische Interventionsstudien zu formulieren. Diese Studien können dazu beitragen, die derzeit bestehende Forschungslücke zum Nephrotischen Syndrom und insbesondere seiner Behandlung zu schließen.

6.2.2 Verwendung im Klinikalltag und Ideen für eine Weiterentwicklung des Registers

Es stellte sich ebenfalls die Frage, ob ein Integrieren des Registers in den Klinikalltag möglich wäre. Das Erfassen der Patient:innendaten in dem Register gestaltet sich durch ein gezieltes Erfragen der Daten durch das Register als sehr einfach. Meines Erachtens könnte somit ein paralleles Eintragen der Patient:innendaten in das Register während oder nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung enorm Zeit sparen und die Daten müssten im Nachgang nicht erneut aus dem Krankenhausinformationssystem (z.B. ORBIS) herausgearbeitet werden. Das Register eignet sich jedoch nicht als alleinige reguläre Patient:innenakte, da wichtige Funktionen, wie das Erstellen von Arztbriefen oder die Übermittlung von Informationen an andere Funktionsbereiche, in dem Register nicht enthalten sind. Sinnvoll wäre dennoch ein kontinuierliches Aktualisieren des Registers durch die Behandler:innen und dadurch ein Umgehen einer erneuten Durchsicht der Daten, nachdem Informationen bereits in ORBIS eingetragen wurden.

Eine Idee für eine Weiterentwicklung des Registers wäre ein integriertes Statistikprogramm, das ein vorzeitiges schnelles Auswerten und grafisches Darstellen der wesentlichen, bereits eingegebenen Daten, wie z.B. demografische, Verlaufs- und Therapiedaten, ermöglicht. So könnte bereits zeitnah zur Dateneingabe in das Register eine grobe Auswertung stattfinden und eine Richtung für bestimmte Fragestellungen vorgegeben werden. Derartige Funktionen finden sich bereits in anderen ähnlichen Registern.

6.3 Vergleichende Betrachtung der wesentlichen eigenen Ergebnisse aus der Kohorte und der Literatur

6.3.1 Vergleich der Basisdaten unserer Kohorte mit beschriebenen Studienkohorten

Einleitend ist zu erwähnen, dass es sich bei der Kohorte um die ersten 25 erfassten Patient:innen des Registers handelt. In das Register wurden von mir diejenigen Patient:innen eingegeben, die sich in einem definierten Zeitraum in der Uniklinik Köln vorstellten. Diese Gruppe kann aus folgenden Gründen nicht als repräsentativ gelten: Zunächst ist die Kohortengröße mit 25 Patient:innen sehr klein. Zudem beinhaltet diese Auswahl Patient:innen, die in einem kindernephrologischen Zentrum behandelt wurden, somit eher die komplizierten und damit selteneren Fälle des Nephrotischen Syndroms darstellen und entsprechend auch einen höheren Anteil an genetisch bedingten Formen aufweisen.

Dennoch soll im Folgenden diese Kohorte in einigen Aspekten mit beschriebenen Studienkohorten aus der Literatur verglichen werden:

Unsere Kohorte ähnelt sowohl hinsichtlich der Geschlechterverteilung, mit Überwiegen des männlichen Geschlechts (72%), als auch bezüglich des typischen Alters bei Erstmanifestation (medianes Alter: 4 Jahre, 88% idiopathische + juvenile Form) den in der Literatur beschriebenen Patient:innenkollektiven mit Nephrotischem Syndrom³. Beim SSNS findet sich in der Literatur ein häufigeres Auftreten bei den Jungen mit einem Verhältnis von 2:1. Beim SRNS beträgt das Geschlechterverhältnis 1:1⁴⁹. Da in der untersuchten Kohorte die Anteile mit einem SRNS und einem SSNS/SDNS gleich groß sind, würde man ein eher ausgeglichenes Geschlechterverhältnis erwarten. In der beschriebenen Kohorte finden sich unter den Patient:innen mit SSNS 18,2% und unter den Patient:innen mit SRNS 40% Mädchen. In beiden Gruppen findet sich also ein geringerer Anteil an Mädchen als in der Literatur beschrieben.

44% der Patient:innen unserer Kohorte zeigten sich steroid-resistent. Bei weiteren 44% der Patient:innen zeigte sich ein SSNS oder SDNS. Dabei steht in der Häufigkeitsverteilung die Gruppe mit einem FRNS oder einem SDNS mit 35% an erster und das IRNS mit 8% an 2. Stelle. 9% der Patient:innen der Kohorte erhielten keine Steroidtherapie. Diese Verteilung entspricht nicht derjenigen, die in der Literatur zu finden ist. Dort wird das SSNS mit einem Anteil von 90%⁸ bzw. 80%¹⁵² beschrieben und das SRNS, je nach Studie, mit einem Anteil von 10-20%^{153,154}. Dieser Unterschied lässt sich unter anderem mit dem *Zentrums-Bias* erklären. Patient:innen, deren Behandlung ihres Nephrotischen Syndroms eine größere Herausforderung darstellt, werden meist an größere Zentren, wie die Uniklinik Köln, verwiesen.

Unsere Studie ähnelt in der Häufigkeitsverteilung der bioptischen Befunde der Patient:innen den in der Literatur beschriebenen Patient:innenkollektiven mit Nephrotischem Syndrom¹⁵⁵. Mit 68,18% zeigt der Großteil unserer Kohorte den Befund einer MCN. Den zweithäufigsten Befund stellt die FSGS mit 27,27% dar.

6.3.2 SSNS versus SRNS

Das mediane Alter bei Erstmanifestation zeigte sich in beiden Gruppen etwa gleich (50 Monate beim SSNS, 53 Monate beim SRNS). Studien zeigen, dass das SRNS häufiger als das SSNS genetisch bedingt ist und dass sich ein genetisch bedingtes Nephrotisches Syndrom häufiger in einem früheren Alter manifestiert. Beachtet werden muss jedoch, dass die genetisch bedingten SRNS-Formen bei dieser Auswertung ausgeschlossen wurden. Es handelt sich also nur um Patient:innen mit einem nicht-genetisch bedingten SRNS.

Betrachtet man die Ergebnisse der Biopsien der beiden Gruppen, findet sich der Befund einer MCN in beiden Gruppen (8 Patient:innen in der Gruppe mit SSNS, 6 Patient:innen in der Gruppe mit SRNS), der Befund einer FSGS nur in der Gruppe mit SRNS (3 Patient:innen). In der Literatur ist beschrieben, dass die meisten Patient:innen mit SRNS als biopsischen Befund eine FSGS aufweisen^{153,154}. Als Grund für diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen unserer Kohorte und denen anderer Studien kann zum einen unsere kleine und somit nicht mit der Normalbevölkerung vergleichbare Kohortengröße, zum anderen die Tatsache, dass nicht bei allen Patient:innen mit SRNS eine Biopsie durchgeführt wurde, herangezogen werden.

Komplikationen traten ausschließlich in der Gruppe mit Steroidresistenz auf. Hier kam es bei 2 der 10 Patient:innen zu einem thromboembolischen Ereignis, bei dem einen dieser zwei Patient:innen zu einer Sinusvenenthrombose und zu einer Thrombose der rechten Vena jugularis interna (V. jugularis int.), bei dem anderen zu einer Sinusvenenthrombose. 2 Patient:innen entwickelten ein akutes Nierenversagen. Ein Patient erkrankte an einer Virusmeningitis. Passend dazu zeigt die Literatur, dass es vor allem bei Patient:innen mit einer steroid-resistenten Form des Nephrotischen Syndroms mit langanhaltender Hypalbuminämie zu diesen typischen Komplikationen kommt³. Eine dieser typischen Komplikationen, ein thromboembolisches Ereignis, trat bei 2 unserer Patient:innen ebenfalls auf. Studien, wie die von Citak et al.¹²⁰, zeigen, dass die Erkrankung an einem Nephrotischen Syndrom das Risiko für das Auftreten dieser Komplikation signifikant steigert. Laut Studien kommt es bei ca. 2-5% der Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom zu einem thromboembolischen Ereignis. In unserer Kohorte wiesen 2 Patient:innen der Patient:innen ohne genetisch bedingtes Nephrotisches Syndrom, also 9,52%, die genannte Komplikation auf. Es kam in unserer Kohorte häufiger zu thromboembolischen Ereignissen als in oben genannter Studie. Dies könnte daran liegen, dass, wie bereits beschrieben, thromboembolische Komplikationen wie diese eher bei Patient:innen mit Steroidresistenz auftreten und unsere Kohorte mit 44% einen größeren Anteil an Patient:innen mit Steroidresistenz aufweist als die Normalbevölkerung. Zudem können wir unsere Ergebnisse aufgrund der niedrigen Kohortengröße nur bedingt mit denen der oben genannten Studie vergleichen. Beide Patient:innen entwickelten eine

Sinusvenenthrombose. Die Sinusvenen gehören laut Suri et al.¹²² zu den typischen Lokalisationen einer Thrombenbildung. Wie bereits erwähnt, erkrankte zudem ein Patient an einer Virusmeningitis. Auch diese Komplikation ist in anderen Studien beschrieben und gehört zu den häufig auftretenden Komplikationen bei Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom⁹. 2 der Patient:innen mit SRNS entwickelten ein akutes Nierenversagen, also ein Anteil von 9,52% der Kohorte ohne die Kinder mit genetischer Mutation. In einer multizentrischen Studie aus den USA von Rheault et al.¹⁵⁶ wird von einem Anteil von 58,6% einer Kohorte, bestehend aus 336 Kindern mit Nephrotischem Syndrom, berichtet, die Anzeichen eines akuten Nierenversagens aufweisen. Die Literatur zeigt, dass Patient:innen mit einem SRNS ein höheres Risiko für ein terminales Nierenversagen tragen¹⁰². In der Studie von Gipson et al.¹⁵⁷ konnte gezeigt werden, dass 50% der Patient:innen mit Steroidresistenz ein erhöhtes Risiko haben, in 5 Jahren ein terminales Nierenversagen zu erleiden, dabei vor allem Kinder, bei denen keine Remission oder nur eine Teilremission erreicht wurde. Wichtig ist außerdem zu sagen, dass mit der vorliegenden Studie aufgrund der kurzen Beobachtungszeit Komplikationen durch Effekte der Langzeittherapie mit Glukokortikoiden nicht erfasst werden konnten.

6.3.3 Auswahl der therapeutischen Strategien

Entsprechend der Empfehlungen der GPN Leitlinie² wurden die Patient:innen bei Erstmanifestation mit Prednison für eine Dauer von 6 Wochen mit einer Dosis von 60 mg/m² KOF und Tag bis max. 80 mg/Tag, gefolgt von 6 Wochen mit der alternierenden Gabe von 40 mg/m² KOF bis max. 60 mg behandelt. Trautmann et al.¹⁵⁸ empfehlen in ihren 2022 veröffentlichten Leitlinien eine Prednison-Therapie für einen Zeitraum von 8 oder 12 Wochen gleichermaßen, da es keine ausreichend aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien gibt, die die beiden Behandlungszeiträume vergleichen. Der aktuellen Literatur entsprechend¹⁵⁹ wurde im Falle eines FRNS, eines SDNS oder eines nicht genetisch bedingten SRNS mit dem Nachweis einer FSGS mit der Behandlung mit einer steroid-sparenden Immunsuppression zum Schutz vor Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden begonnen. Bei dem Großteil der Patient:innen (38,1%) bestand die steroid-sparende Immunsuppression aus einer Substanz. An 2. Stelle (28,57%) steht die Gruppe jener Patient:innen, die 2 Immunsuppressiva, entweder nacheinander als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie, zur Therapie ihres Nephrotischen Syndroms während des Beobachtungszeitraumes erhielten. Die am häufigsten eingenommene Substanz ist mit einem Anteil von 71,43% CsA. Als Kombinationstherapie wurden am häufigsten die Substanzen MMF und CsA etabliert. Insgesamt wurde in unserer Studie CsA von 15 (71,43%), MMF von 13 (61,9%), RTX von 4 Patient:innen (19,05%) und Tacrolimus von einem Patienten (4,76%) eingenommen. Trautmann et al.¹⁵⁸ empfehlen in ihren aktuellen Leitlinien bei Kindern

mit SSNS CNIs, Cyclophosphamid, Levamisol, MMF und Rituximab. Es kann aufgrund eines Mangels an Studien bislang keine exakte Rangordnung aller Wirkstoffe bezüglich Wirksamkeit und Toxizität aufgestellt werden. CNIs werden zur Therapie des SSNS seit fast 30 Jahren eingesetzt. Es gibt bis dato keine randomisierten kontrollierten Studien, die CsA mit Tacrolimus vergleichen. In Japan wird derzeit eine solche Studie mit einer Kohorte aus Kindern mit FRNS durchgeführt¹⁵⁸. Gezeigt werden konnte jedoch, dass ein Wechsel von CsA auf Tacrolimus sinnvoll sein kann, um die kosmetischen Nebenwirkungen von CsA zu reduzieren. Die Einnahme von Tacrolimus erfordert jedoch Vorsicht im Hinblick auf das mögliche Auftreten eines Diabetes mellitus¹⁶⁰. Eine längere Einnahme von CsA sollte aufgrund der Nephrotoxizität vermieden werden. Eine Kontrollnierenbiopsie kann nach einer zweijährigen Einnahme sinnvoll sein¹⁵⁸. MMF zeigt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als CNIs^{73,112}. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnten Gellermann et al. zeigen, dass MMF bei ausreichender Dosierung genauso wirksam ist wie CsA, ohne die Belastung durch die CsA-induzierte Nephrotoxizität⁷¹. RTX wird aktuell nur bei Kindern mit FRNS oder SDNS empfohlen, deren Nephrotisches Syndrom durch eine Therapie mit einem anderen steroid-sparenden Medikament nicht kontrolliert werden kann¹⁵⁸. In der Gruppe von Patient:innen, die > 1 Immunsuppressivum während unseres Beobachtungszeitraumes einnahmen, zeigten die Patient:innen deutlich mehr Rezidive. Studien konnten eine größere Effektivität der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie zeigen^{74,75}. Bei Patient:innen unserer Kohorte, die unter der Einnahme von nur einem Immunsuppressivum weitere Rezidive zeigten, wurde leitlinienkonform von einer Kombinationstherapie Gebrauch gemacht oder das Immunsuppressivum gewechselt.

6.4 Patient:innen mit genetischen Formen des Nephrotischen Syndroms

Bei 12 Patient:innen unserer Kohorte wurde eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt. Bei 4 dieser Patient:innen und damit 16% der gesamten Kohorte (28,57% der Fälle, die nicht steroid-sensibel waren) konnte eine krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen werden. Nagono et al.⁶ identifizierten als Risikofaktoren bzw. Anzeichen für ein genetisch bedingtes SRNS ein junges Manifestationsalter, eine positive Familienanamnese, die Abwesenheit von Ödemen und das Ausbleiben einer Remission. Ein ebenfalls in Studien oft aufgezeigter Hinweis auf ein genetisch bedingtes Nephrotisches Syndrom sind neben der renalen Symptomatik extrarenale Symptome⁴¹. Unsere Patient:innen mit genetischer Form zeigten das Ausbleiben einer kompletten Remission und teilweise eine positive Familienanamnese, jedoch ein höheres Alter bei Erstmanifestation (10, 12, 4, 1 Jahr(e)). Extrarenale Manifestationen zeigten sich ebenfalls bei dem Großteil der Patient:innen.

In einem internationalen Register von 2015 (PodoNet-Register) mit 1340 Kindern mit SRNS und einem Alter über einem Jahr zeigten 23,6% eine krankheitsverursachende Mutation⁵². In anderen Studien, die eine Kohorte von Patient:innen mit SRNS unter 25 Jahren untersuchten, wie der von Sadowski et al.³⁵ (2015) oder von Wang et al.¹³⁹ (2017) konnten in 29,5% bzw. in 28,3% der Fälle eine Mutation als krankheitsverursachend identifiziert werden. 2020 veröffentlichten Nagano et al.⁶ die Daten einer Kohorte von 230 Kindern mit Proteinurie, die sie auf 60 krankheitsverursachende Gene screeneten. Dabei wurden bei 30% der Patient:innen kausale Mutationen in den analysierten Genen bestätigt. Die Ergebnisse der Studien zur Identifizierung ursächlicher Gene ähneln sich. Bestimmte Gene sind ähnlich häufig von pathogenen Mutationen betroffen. Dennoch werden Unterschiede besonders in Bezug auf die Ethnizität deutlich. Die am häufigsten von Mutationen betroffenen Gene in der zuletzt genannten Studie von Nagano et al.⁶ waren *WT1* (25%), *NPHS1* (12%), *INF2* (12%), *TRPC6* (10%) und *LAMB2* (9%).

In unserer Studie konnten bei 4 Patient:innen Mutationen in 3 verschiedenen Genen nachgewiesen werden, die bisher selten beschrieben wurden. Während Mutationen im *TPRKB*- und *FAT1*-Gen sehr selten, aber auch aufgrund des rezessiven Erbgangs nahezu ausschließlich in pädiatrischen Kollektiven beschrieben wurden, konnten dominante Mutationen im *AKTN4*-Gen bisher eher in erwachsenen Kohorten nachgewiesen werden^{146,161}. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, werden die ursächlichen Gene für das SRNS bei pädiatrischen Patient:innen typischerweise autosomal-rezessiv vererbt. Bei Patient:innen, die an einer autosomal-dominant vererbten Form erkrankt sind, liegt der Erkrankungsbeginn meist im Erwachsenenalter^{4,40,41}. Das *AKTN4*-Gen gehört zu einer Gruppe von Genen, die vor allem ursächlich für ein SRNS sind, das sich im späten Jugend- und Erwachsenenalter manifestiert. Weitere Gene dieser Gruppe sind das *NPHS2*-, das *TRPC6*- und das *INF2*-Gen⁴¹. Allerdings wurde auch über Mutationen in diesem Gen bei Patient:innen mit Manifestation im Kindesalter berichtet^{14,141}.

In der Studie von Nagano et al.⁶ erreichten 2 der 37 Patient:innen mit genetisch bedingtem SRNS (5%) eine komplette Remission durch immunsuppressive Therapie, ein Patient erreichte dies durch die Behandlung mit einem ACE-Inhibitor. Mason et al.¹⁶² werteten die Daten von 271 Kindern mit SRNS aus dem „United Kingdom National Registry of Rare Kidney Diseases“ aus mit dem Ziel, das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie und das Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Nierentransplantation zu untersuchen. Die meisten Patient:innen mit einer genetischen Form des SRNS zeigten unter immunsuppressiver Therapie keine vollständige Remission. Ergebnisse früherer Publikationen, in denen 5-35% der Patient:innen mit genetischer Ursache und 41-76% der Patient:innen mit nicht genetischer Ätiologie eine vollständige oder Teilremission auf die Therapie mit CNIs zeigten, konnten durch Mason et al. bestätigt werden. Nach Bagga et al.¹⁶³

kann vermutet werden, dass Patient:innen, die nicht auf die Therapie mit CNIs oder Rituximab ansprechen, möglicherweise von einer bisher unentdeckten Mutation betroffen sind. Keine:r unserer 4 Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom erreichte eine komplette Remission. Interessanterweise zeigten 2 Patienten, #25 und #30, jedoch eine passagere Teilremission unter immunsuppressiver Therapie. Nagano et al. fassen zusammen, dass die meisten Patient:innen mit krankheitsverursachender Mutation nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Inwiefern ein Therapieversuch mit immunsuppressiver Therapie bei Patient:innen auch mit genetischen Formen dennoch sinnvoll sein kann, ist Gegenstand aktueller Studien.

Die Studie von Nagano et al.⁶ zeigt in einer Kaplan-Meier-Analyse, dass Patient:innen mit einem genetisch bedingten Nephrotischen Syndrom eine schnellere Progression zu einem CKD Stadium 4 aufweisen. Auch andere Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für den Progress zu einem terminalen Nierenversagen bei genetisch bedingten SRNS^{14,34,96,102}. So zeigen auch Mason et al.¹⁶², dass es bei Patient:innen mit genetisch bedingtem SRNS häufiger zu einem terminalen Nierenversagen (44-62%) kommt als bei SRNS-Patient:innen mit nicht genetischer Ätiologie (23-50%). Eine unserer 4 Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom zeigte ein terminales Nierenversagen. Patientin #28 wurde noch im Jahr der Erstmanifestation bei terminalem Nierenversagen in einem Alter von 13 Jahren nach Peritonealdialyse nierentransplantiert. Patient #30 hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung das CKD-Stadium 3, innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es jedoch zu keinem terminalen Nierenversagen.

Die bereits genannte Studie von Mason et al.¹⁶² zeigt durch seine Ergebnisse zudem die Wichtigkeit von Registern wie das in ihrer Studie verwendete „United Kingdom National Registry of Rare Kidney Diseases“. Die Daten der in ihrer Studie verwendeten Patient:innen entnahm die Arbeitsgruppe diesem Register, das 2010 von der „Renal Association Initiative“ gegründet wurde. Mit Hilfe dieser Daten konnte die Arbeitsgruppe innerhalb einer seltenen Erkrankung, dem SRNS, 3 Untergruppen identifizieren, die womöglich wiederum separate Erkrankungen darstellen. So besteht laut Mason et al. eine Subgruppe von Patient:innen mit genetisch bedingtem SRNS, die ein schlechtes Ansprechen auf eine therapeutische Immunsuppression, jedoch meist keine Rekurrenz der Erkrankung nach einer Nierentransplantation zeigen. Die 2. Subgruppe besteht demnach aus Patient:innen mit SRNS ohne krankheitsverursachende Mutation, die auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen und selten eine Progredienz zu einem terminalen Nierenversagen aufweisen. Patient:innen der 3. Subgruppe zeigen sich resistent gegenüber Immunsuppressiva, zeigen häufig ein terminales Nierenversagen und ein hohes Risiko für eine Rekurrenz der Erkrankung nach einer Nierentransplantation. Gerade für seltene Erkrankungen stellt die Erfassung von Daten in Registern einen wichtigen Ausgangspunkt und die Basis für neue Studien dar.

6.5 Kritische Betrachtung und Limitierung der Studienergebnisse

Unsere Studie weist eine Stichprobengröße von $n=25$ auf. Dies ist keine repräsentative Kohorte des Nephrotischen Syndroms. Im Fokus stand eine Evaluation der Anwendbarkeit des neu etablierten FOrMe-Registers. Dafür sollte eine kleine Kohorte, die 25 ersten eingegebenen Patient:innen des Registers, analysiert werden. Trends dieser Kohorte können aufgrund des nicht repräsentativen Kohortenumfangs nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen und Unterschiede beim Vergleich von Untergruppen nicht signifikant nachgewiesen werden. In ihrer Aussagekraft sind die Daten dieser Arbeit aufgrund der geringen Stichprobengröße deutlich limitiert und können über eine Deskription nicht hinausgehen. Bestimmte Trends, die erwartet wurden, mit unserem Kollektiv jedoch nicht aufzeigbar waren, könnten bei einem größeren Stichprobenumfang von 150 Patient:innen, wie ihn das FOrMe-Register anstrebt, darstellbar werden. Einige Tendenzen zeigen die vorliegenden Ergebnisse jedoch auf, diesen könnte in größeren Studien nachgegangen werden. Der Wert dieser Arbeit liegt daher weniger in ihrem Beitrag zur Klärung von Forschungsfragen bezüglich des Nephrotischen Syndroms als in einer Evaluation des FOrMe-Registers.

Ebenfalls kritisch zu betrachten sind die zum Teil kurzen Beobachtungszeiträume bzw. das Fehlen von Follow-ups der Patient:innen. Bestimmte Behandlungen, Komplikationen oder außerhalb des Beobachtungszeitraums stattgehabte Nierentransplantationen konnten teilweise nicht mehr erfasst werden. Diese Informationen wären für eine allumfassende Dokumentation der Krankheitsverläufe jedoch von Relevanz und könnten in zukünftigen Studien, in denen Daten des FOrMe-Registers ausgewertet werden, miteinbezogen werden.

Aufgrund von fehlenden Werten in den Patient:innenakten konnten im FOrMe-Register teilweise nicht alle Felder ausgefüllt werden. Nicht kenntlich gemacht werden konnte dabei, ob ein bestimmtes Merkmal bei dem:der Patient:in nicht aufgetreten ist oder nicht dokumentiert wurde. Zum Tragen kamen solche Lücken insbesondere bei der detaillierteren Beschreibung der Krankheitsverläufe der Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom.

Auch zu nennen ist bei dieser Studie der *Zentrums-Bias*. So wurden in das FOrMe-Register und somit in die hier zu analysierende Kohorte häufiger Patient:innen mit einem schweren Krankheitsverlauf, bzw. mit einem schwierig zu behandelnden Nephrotischen Syndrom aufgenommen, da diese Patient:innen häufiger an große Zentren wie die Uniklinik Köln überwiesen werden. Der Anteil dieser schweren Verläufe des Nephrotischen Syndroms, wie er in unserer Kohorte vertreten ist, zeigt sich so nicht in der Normalbevölkerung.

Hervorzuheben sind die beschriebenen 4 Patient:innen mit seltenen Formen eines genetisch bedingten Nephrotischen Syndroms. Bei derart seltenen Erkrankungen können Einzelfallbeispiele sehr hilfreich sein. Insbesondere die seltenen Mutationen unter den 4 Fällen geben einen Anstoß für weitere Forschung, da bei neu identifizierten Mutationen geklärt werden muss, ob diese auch krankheitsverursachend für das betrachtete Krankheitsbild sind. 3 der 4 Fälle konnten entsprechend bereits von interdisziplinären Arbeitsgruppen der Uniklinik Köln publiziert werden.

6.6 Relevanz, praktische Konsequenzen und Ausblicke

Das FOrMe-Register leistet als das erste Register dieser Art in Deutschland einen großen Beitrag zum Schließen der Forschungslücke bezüglich des Nephrotischen Syndroms, indem es durch eine Verbesserung der Datenlage die Basis zur Bearbeitung neuer Forschungsfragen für großangelegte Interventionsstudien bietet. Mit Hilfe dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das FOrMe-Register in Zukunft dazu beitragen kann, ausstehende Forschungsfragen sowohl zu entwickeln als auch zu klären. Es stellt neben ebenfalls notwendigen, großangelegten und systematischen Interventionsstudien eine kostengünstigere und einfacher durchführbarere Option der Datenerhebung dar. Durch Arbeiten wie diese und das Einschließen weiterer Patient:innen in das Register kann dieses weiter ausgebaut und optimiert werden, bis es eine große Menge detailliert aufgeschlüsselter Patient:inneninformationen enthält. Die Ergebnisse deren Auswertung können dann auf das große Kollektiv der Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom angewendet werden und so Behandlungsmöglichkeiten verbessern sowie zu einer Optimierung der Patient:innenversorgung beitragen.

Ausstehende Forschungsfragen wären: Wer erkrankt primär an einem Nephrotischen Syndrom und warum? Wie kommt es zu interindividuellen Unterschieden im Krankheitsverlauf und im Ansprechen auf die derzeitige Behandlung? Was sind Triggerfaktoren für ein Rezidiv? Was sind Therapieoptionen für das SRNS? Welche weiteren Mutationen sind Ursache für das Nephrotische Syndrom? Durch welche immunologischen Pathologien kommt es zu einem Nephrotischen Syndrom?

Insbesondere mit letzter Frage beschäftigen sich derzeit Forschungsgruppen wie die von Watts et al.¹⁶⁴ oder von Ye et al.¹⁶⁵. Beide kommen innerhalb ihrer Studien zu neuen Ergebnissen, die für einen gewissen Anteil der Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom eine autoimmune Ätiologie nahelegen. Watts et al. wiesen in ihrer aktuellen Studie¹⁶⁴ bei einem gewissen Anteil ihrer untersuchten Kohorte mit Nephrotischem Syndrom Autoantikörper gegen Nephrin, einen wesentlichen strukturellen Bestandteil des Schlitzdiaphragmas, nach. Die

zirkulierenden Antikörper konnten während der aktiven Erkrankung detektiert werden, während sie bei denselben Patient:innen in Phasen des Ansprechens auf die Behandlung deutlich reduziert waren oder komplett fehlten. Im Rahmen ihrer Studie identifizierte die Arbeitsgruppe auch eine Patientin mit einem SDNS, die ein terminales Nierenversagen entwickelte und nierentransplantiert wurde. Nach der Transplantation kam es bei dieser Patientin zum Wiederauftreten der Proteinurie, das mit einer hohen Anzahl zirkulierender Nephrit-Autoantikörper vor der Transplantation assoziiert war. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bereits veröffentlichten Studien, die diese Autoantikörper bei Tieren nachweisen konnten. Im Falle solcher neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, wie dem Nachweis von Nephrit-Autoantikörpern bei 29% der untersuchten Kohorte von Watts et al., kann das in dieser Arbeit vorgestellte FOrMe-Register ein weiteres Überprüfen dieser neuen Erkenntnisse mit Hilfe der Auswertung der klinischen Daten sowie der Materialien seiner Biobank ermöglichen. So können bei neu aufkommenden Forschungsfragen auf die gespeicherten Daten und Biomaterialien des Registers zurückgegriffen und diese für neue Studien verwendet werden. Watts et al. verwendeten unter anderem die gesammelten Daten des NEPTUNE-Registers. Ein limitierender Faktor für die Auswertung der Daten dieses Registers liegt darin, dass das Biopsie-Material der registrierten Patient:innen für eine Auswertung nicht mehr vorliegt. Das FOrMe-Register bietet mit seiner Biobank einen dauerhaften Zugriff auf solche Materialien.

Die Identifizierung ursächlicher Mutationen für das Nephrotische Syndrom hat bereits dazu beigetragen, das Verständnis für die molekularen Mechanismen der glomerulären Filtration zu verbessern. Das Entdecken weiterer ursächlicher Mutationen wird zur Aufklärung der pathogenen Mechanismen und der glomerulären Funktion sowie zu einer optimierten therapeutischen Vorgehensweise beitragen. Zudem werden Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp ermittelt werden können. Durch bisher durchgeführte Studien ist bekannt, dass Patient:innen mit einer genetischen Form des Nephrotischen Syndroms schlechter auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen sowie eine geringere Rate an Rezidiven nach einer Nierentransplantation zeigen^{95,166}. Das Identifizieren weiterer krankheitsverursachender Gene und das Screening von Patient:innen mit Nephrotischem Syndrom auf diese Gene erleichtert die Entscheidungsfindung bei der Auswahl der Therapie. So kann eine immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit des genetischen Befundes adaptiert und eine klarere Aussage zu der Prognose nach einer Nierentransplantation getroffen werden. Gerade Patient:innen mit einer syndromalen Form des SRNS mit vielen extrarenalen Symptomen, zum Beispiel hervorgerufen durch eine *WT1*-Mutation, profitieren von einer frühen molekulargenetischen Testung und einer darauffolgend an den Befund angepassten Therapie. Es scheint zudem keinen nennenswerten Unterschied in der Häufigkeit histologischer Läsionen bei Patient:innen mit oder ohne genetische Ursache zu geben⁹⁵. Aus diesem Grund kann eine genetische

Testung bei primärem SRNS die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie zu diagnostischen Zwecken überflüssig machen und als weniger invasive diagnostische Methode dienen. Derzeit gibt es keine klaren Leitlinien, die den klinischen Einsatz und die Relevanz eines molekulargenetischen Screenings auf krankheitsverursachende Mutationen für Kinder mit Nephrotischem Syndrom, insbesondere für Kinder mit SRNS, beschreiben. Solche Leitlinien wären wichtig, um Patient:innen eine optimale weitere Diagnostik und Therapie bieten zu können. Es ist essenziell, die Möglichkeit einer genetischen Mutation als Ursache für das SRNS im klinischen Alltag zu beachten und ihre Relevanz in zukünftigen Studien aufzuzeigen. Bisherige Studien zeigen einen Anteil von 30% der Patient:innen mit SRNS, die eine Mutation aufweisen⁴¹. Für diesen Anteil ist ein entsprechendes therapeutisches Vorgehen wichtig. Zudem ist ein Identifizieren weiterer ursächlicher Mutationen essenziell, um zukünftig einen noch größeren Anteil der SRNS-Patient:innen besser versorgen zu können. Eine genetische Testung bei Betroffenen kann zudem in Bezug auf Fragen der persönlichen Familienplanung hilfreich sein.⁴¹

7 Literaturverzeichnis

1. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; **36**(10): 2971-85.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. AWMF Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie AWMF Register-Nr. 166-001. 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001k_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2020-09.pdf (Zuletzt abgerufen am 05.01.2022)
3. Benz MR, Ehren R, Tönshoff B, Weber LT. Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2019; **167**(6): 488-99.
4. Hoefele J, Beck BB, Weber LT, Brinkkötter P. Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom. *medizinische genetik* 2018; **30**(4): 410-21.
5. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; **362**(9384): 629-39.
6. Nagano C, Yamamura T, Horinouchi T, et al. Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria. *Sci Rep* 2020; **10**(1): 270.
7. Rossanti R, Watanabe T, Nagano C, et al. FAT1 biallelic truncating mutation causes a non-syndromic proteinuria in a child. *CEN Case Rep* 2021; **10**(1): 100-5.
8. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. 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* 1997; **8**(5): 769-76.
9. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; **124**(2): 747-57.
10. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**(1): 149-59.
11. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *Bmj* 2019; **365**: l1800.
12. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health* 2017; **37**(4): 248-58.
13. 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* 1979; **95**(2): 239-43.
14. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 2017; **91**(4): 937-47.
15. Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin. *World J Pediatr* 2021; **17**(2): 115-22.
16. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; **73**(10): 1167-73.
17. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun. 2021. https://www.novartis.at/system/files/product-info/FI_Sandimmun_Kon_50mg.pdf (Zuletzt abgerufen am 18.02.2022)
18. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; **392**(10141): 61-74.
19. Lin CY, Hsu HC. Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 1986; **42**(2): 110-5.

20. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, et al. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; **57**(2): 510-7.
21. Ling C, Wang X, Chen Z, et al. Altered B-Lymphocyte Homeostasis in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; **7**: 377.
22. Printza N, Papachristou F, Tzimouli V, Taparkou A, Kanakoudi-Tsakalidou F. Peripheral CD19+ B cells are increased in children with active steroid-sensitive nephrotic syndrome. *NDT Plus* 2009; **2**(5): 435-6.
23. Dufek-Kamperis S, Kleta R, Bockenhauer D, Gale D, Downie ML. Novel insights in the genetics of steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol* 2021; **36**(8): 2165-75.
24. Ruf RG, Fuchshuber A, Karle SM, et al. Identification of the first gene locus (SSNS1) for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**(7): 1897-900.
25. Xia Y, Mao J, Jin X, Wang W, Du L, Liu A. Familial steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome: seven cases from three families in China. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; **68**(5): 628-31.
26. Motoyama O, Sugawara H, Hatano M, Fujisawa T, Iitaka K. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in two families. *Clin Exp Nephrol* 2009; **13**(2): 170-3.
27. Korsgaard T, Joshi S, Andersen RF, et al. Human leukocyte antigen association with familial steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2020; **179**(9): 1481-6.
28. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; **106**(23): 9362-7.
29. Gloss BS, Dinger ME. Realizing the significance of noncoding functionality in clinical genomics. *Exp Mol Med* 2018; **50**(8): 1-8.
30. Gbadegesin RA, Adeyemo A, Webb NJ, et al. HLA-DQA1 and PLCG2 Are Candidate Risk Loci for Childhood-Onset Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(7): 1701-10.
31. Debiec H, Dossier C, Letouzé E, et al. Transethnic, Genome-Wide Analysis Reveals Immune-Related Risk Alleles and Phenotypic Correlates in Pediatric Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**(7): 2000-13.
32. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, et al. Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**(8): 2189-99.
33. Jia X, Yamamura T, Gbadegesin R, et al. Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2020; **98**(5): 1308-22.
34. Büscher AK, Beck BB, Melk A, et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**(2): 245-53.
35. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(6): 1279-89.
36. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007; **119**(4): e907-19.
37. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(5): 1139-48.
38. Barua M, Stellacci E, Stella L, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**(9): 1942-53.
39. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, et al. Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *J Med Genet* 2017; **54**(12): 795-804.
40. Warejko JK, Tan W, Daga A, et al. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; **13**(1): 53-62.

41. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; **34**(2): 195-210.
42. Colin E, Huynh Cong E, Mollet G, et al. Loss-of-function mutations in WDR73 are responsible for microcephaly and steroid-resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; **95**(6): 637-48.
43. Cao Q, Li GM, Xu H, et al. [Coenzyme Q(10) treatment for one child with COQ6 gene mutation induced nephrotic syndrome and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2017; **55**(2): 135-8.
44. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2015; **38**(1): 145-56.
45. Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005; **80**(1 Suppl): S128-34.
46. Chang JW, Pardo V, Sageshima J, et al. Podocyte foot process effacement in postreperfusion allograft biopsies correlates with early recurrence of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 2012; **93**(12): 1238-44.
47. Le Berre L, Godfrin Y, Günther E, et al. Extrarenal effects on the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *J Clin Invest* 2002; **109**(4): 491-8.
48. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012; **366**(17): 1648-9.
49. Benz MR, Weber LT. Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2012; **160**(8): 787-804.
50. Bullich G, Trujillano D, Santín S, et al. Targeted next-generation sequencing in steroid-resistant nephrotic syndrome: mutations in multiple glomerular genes may influence disease severity. *Eur J Hum Genet* 2015; **23**(9): 1192-9.
51. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, et al. Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney Int* 2018; **93**(5): 1175-82.
52. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**(4): 592-600.
53. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; **35**(8): 1529-61.
54. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; **100**(4s): S1-s276.
55. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol* 2015; **25**(5): 370-7.
56. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Li YF. Risk of idiopathic nephrotic syndrome among children with asthma: a nationwide, population-based cohort study. *Pediatr Res* 2015; **78**(2): 212-7.
57. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open* 2018; **8**(10): e024882.
58. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015; **87**(1): 225-32.
59. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 2000; **58**(3): 1247-52.
60. Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. 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* 2015; **87**(1): 217-24.
61. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; (8).

62. Mendoza-Cruz AC, Wargon O, Adams S, Tran H, Verge CF. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery following prolonged prednisolone therapy in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**(12): E1936-40.
63. Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **11**(11): Cd008727.
64. R  th EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; **147**(2): 202-7.
65. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**(3): 550-7.
66. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**(3): 459-68.
67. Kyrieleis HA, L  wik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**(10): 1593-600.
68. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014; **81**(3): 166-73.
69. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, et al. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res* 2009; **24**(3): 503-13.
70. Kwiterovich PO. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. *J Clin Lipidol* 2008; **2**(4): 248-66.
71. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**(10): 1689-97.
72. Hoyer PF. New lessons from randomized trials in steroid-sensitive nephrotic syndrome: clear evidence against long steroid therapy. *Kidney Int* 2015; **87**(1): 17-9.
73. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, et al. Commentary on "Pediatric Idiopathic Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome Diagnosis and Therapy - Short version of the updated German Best Practice Guideline (S2e)". *Pediatr Nephrol* 2021; **36**(10): 2961-6.
74. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**(12): 2253-65.
75. Wu B, Mao J, Shen H, et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology (Carlton)* 2015; **20**(1): 18-24.
76. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**(3): 415-26.
77. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. Effect of fosciprill in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**(7): 967-72.
78. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007; **356**(26): 2751-2.
79. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**(3): 481-5.
80. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**(12): 2207-12.
81. Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**(2): 257-64.
82. Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; **31**(2): 337-8.

83. Fujinaga S, Sakuraya K. Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr* 2017; **54**(1): 49-50.
84. Zachwieja J, Silska-Dittmar M, Żurowska A, et al. Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019; **46**(4): 313-21.
85. Sun L, Xu H, Shen Q, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World J Pediatr* 2014; **10**(1): 59-63.
86. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; **26**(5): 733-7.
87. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2015; **136**(1): e132-9.
88. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**(6): 1117-24.
89. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**(1): 181-4.
90. Wang CS, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**(5): 835-41.
91. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2014; **370**(13): 1268-70.
92. Muso E, Mune M, Hirano T, et al. A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra* 2015; **5**(2): 58-66.
93. Shah L, Hooper DK, Okamura D, et al. LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2019; **34**(11): 2343-50.
94. Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019; **34**(10): 1655-69.
95. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, et al. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(1): 230-6.
96. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**(11): 2075-84.
97. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; **38**(12): 1397-405.
98. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**(7): 1285-9.
99. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**(3): 722-32.
100. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; **14**(9): 931-8.
101. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J. Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2005; **27**(5): 523-30.
102. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**(10): 3055-65.
103. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**(1): 56-63.

104. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child* 1988; **142**(9): 985-8.
105. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; **43**(6): 1377-84.
106. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; **80**(8): 868-78.
107. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**(5): 760-9.
108. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; **82**(10): 1130-5.
109. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**(9): 1483-93.
110. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **2019**(11).
111. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2017; **92**(1): 248-57.
112. Schijvens AM, van der Weerd L, van Wijk JAE, et al. Practice variations in the management of childhood nephrotic syndrome in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2021; **180**(6): 1885-94.
113. Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012; **2**(2): 163-71.
114. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008; **93**(3): 226-8.
115. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(1): 63-9.
116. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; **85**(4): 343-5.
117. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2022; **176**(3): 236-43.
118. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; **34**(4): 314-7.
119. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 2018; **196**: 217-22.e1.
120. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**(2): 138-42.
121. Limperger V, Franke A, Kenet G, et al. Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. An observational multicentre cohort study. *Thromb Haemost* 2014; **112**(3): 478-85.
122. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, et al. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**(5): 803-13.
123. R  th EM, Landolt MA, Neuhaus TJ, Kemper MJ. Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2004; **145**(6): 778-83.

124. Völker LA, Ehren R, Grundmann F, Benzing T, Weber LT, Brinkkötter PT. A newly established clinical registry of minimal change disease and focal and segmental glomerulosclerosis in Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2019; **34**(12): 1983-6.
125. Nephrologisches Forschungslabor Klinik II für Innere Medizin Universität zu Köln. Was ist das Patientenregister? - FOrMe Register. Köln Uniklinik. <https://forme-register.de/das-register> (Zuletzt abgerufen am 01.09.2023)
126. PodoNet. Welcome to PodoNet. 2023.
127. Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB, et al. Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int* 2013; **83**(4): 749-56.
128. Domingo-Gallego A, Furlano M, Pybus M, et al. Novel homozygous OSGEP gene pathogenic variants in two unrelated patients with Galloway-Mowat syndrome: case report and review of the literature. *BMC Nephrol* 2019; **20**(1): 126.
129. Beenstock J, Sicheri F. The structural and functional workings of KEOPS. *Nucleic Acids Res* 2021; **49**(19): 10818-34.
130. Braun DA, Rao J, Mollet G, et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. *Nat Genet* 2017; **49**(10): 1529-38.
131. Carney EF. Nephrotic syndrome: Novel monogenic causes of Galloway-Mowat syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2017; **13**(11): 661.
132. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968; **5**(4): 319-21.
133. Lahrouchi N, George A, Ratbi I, et al. Homozygous frameshift mutations in FAT1 cause a syndrome characterized by colobomatous-microphthalmia, ptosis, nephropathy and syndactyly. *Nat Commun* 2019; **10**(1): 1180.
134. Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK, et al. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016; **7**: 10822.
135. Shojaei A, Serajpour N, Karimi B, Hooman N, Hosseini R, Khosravi P. Molecular Genetic Analysis of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Detection of a Novel Mutation. *Iran J Kidney Dis* 2019; **13**(3): 165-72.
136. Fabretti F, Tschernoster N, Erger F, et al. Expanding the Spectrum of FAT1 Nephropathies by Novel Mutations That Affect Hippo Signaling. *Kidney Int Rep* 2021; **6**(5): 1368-78.
137. Bartram MP, Habbig S, Pahmeyer C, et al. Three-layered proteomic characterization of a novel ACTN4 mutation unravels its pathogenic potential in FSGS. *Hum Mol Genet* 2016; **25**(6): 1152-64.
138. Odenthal J, Dittrich S, Ludwig V, et al. Modeling of ACTN4-Based Podocytopathy Using Drosophila Nephrocytes. *Kidney Int Rep* 2023; **8**(2): 317-29.
139. Wang F, Zhang Y, Mao J, et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**(7): 1181-92.
140. He Z, Wu K, Xie W, Chen J. Case report and literature review: A de novo pathogenic missense variant in ACTN4 gene caused rapid progression to end-stage renal disease. *Front Pediatr* 2022; **10**: 930258.
141. Weins A, Kenlan P, Herbert S, et al. Mutational and Biological Analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**(12): 3694-701.
142. Dai S, Wang Z, Pan X, et al. ACTN4 gene mutations and single nucleotide polymorphisms in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract* 2009; **111**(2): c87-94.
143. Rodrigues CH, Pires DE, Ascher DB. DynaMut: predicting the impact of mutations on protein conformation, flexibility and stability. *Nucleic Acids Res* 2018; **46**(W1): W350-w5.
144. Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT, Genovese G, Sun H, Pollak MR. Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013; **83**(2): 316-22.
145. Bezdička M, Štolbová Š, Seeman T, et al. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**(8): 1347-63.

146. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; **24**(3): 251-6.
147. Kakajiwala AK, Meyers KE, Bhatti T, Kaplan BS. Rapid progression to end-stage renal disease in a child with a sporadic ACTN4 mutation. *Clin Nephrol Case Stud* 2015; **3**: 14-8.
148. Choi HJ, Lee BH, Cho HY, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. *Am J Kidney Dis* 2008; **51**(5): 834-8.
149. Feng D, Steinke JM, Krishnan R, Birrane G, Pollak MR. Functional Validation of an Alpha-Actinin-4 Mutation as a Potential Cause of an Aggressive Presentation of Adolescent Focal Segmental Glomerulosclerosis: Implications for Genetic Testing. *PLoS One* 2016; **11**(12): e0167467.
150. Schapiro D, Daga A, Lawson JA, et al. Panel sequencing distinguishes monogenic forms of nephritis from nephrosis in children. *Nephrol Dial Transplant* 2019; **34**(3): 474-85.
151. Safaříková M, Reiterová J, Safránková H, et al. Mutational analysis of ACTN4, encoding α -actinin 4, in patients with focal segmental glomerulosclerosis using HRM method. *Folia Biol (Praha)* 2013; **59**(3): 110-5.
152. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**(9): 1621-32.
153. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**(8): 1525-32.
154. Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JA, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol* 2013; **35**(3): 191-9.
155. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; **13**(2): 159-65.
156. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**(12): 2110-8.
157. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**(3): 344-9.
158. 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**(3): 877-919.
159. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): Cd002290.
160. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**(7): 1761-3.
161. Pollak MR, Alexander MP, Henderson JM. A case of familial kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**(6): 1367-74.
162. Mason AE, Sen ES, Bierzynska A, et al. Response to First Course of Intensified Immunosuppression in Genetically Stratified Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**(7): 983-94.
163. Bagga A, Sinha A. Individualizing Treatment of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: Registries to the Fore. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**(7): 920-2.
164. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephhrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022; **33**(1): 238-52.
165. Ye Q, Chen A, Lai EY, Mao J. Autoimmune Podocytopathies: A Novel Sub-Group of Diseases from Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2022; **33**(3): 653-4.
166. Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, et al. Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; **56**(5): 1863-71.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterteilung des Nephrotischen Syndroms nach Alter bei Erstmanifestation, S. 15

Tabelle 2: Glukokortikoid-sparende Substanzen zur Therapie des FRNS oder SDNS nach der AWMF-Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie ², S. 24

Tabelle 3: Basisdaten der Kohorte, S. 35

Tabelle 4: Alter bei Erstmanifestation, Rezidivhäufigkeiten aufgeteilt nach: alle Fälle, weibliche Patientinnen und männliche Patienten, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen, S. 37

Tabelle 5: Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation, Ergebnis der Biopsie, Komplikationen aufgeteilt nach: alle Fälle, steroid-sensible Form und steroid-resistente Form des Nephrotischen Syndroms, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen, S. 37

Tabelle 6: Anzahl und prozentuale Anteile der Patient:innen, die im Beobachtungszeitraum kein Immunsuppressivum oder bestimmte Anzahl an Immunsuppressiva als Mono- oder Kombinationstherapie einnahmen u. der Patient:innen, die gelistetes Immunsuppressivum mind. einmalig einnahmen und die mittels Kombinationstherapie behandelt wurden, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen, S. 38

Tabelle 7: Vergleich der Gruppen „Einnahme eines Immunsuppressivums“ vs. „Einnahme > einem Immunsuppressivum“, Patient:innen mit genetischer Form des Nephrotischen Syndroms sind ausgenommen, S. 39

Tabelle 8: Basisdaten der 4 Patient:innen mit genetisch bedingtem Nephrotischen Syndrom, S. 40

Tabelle 9: Bisher in der Literatur beschriebene Fälle mit Nephrotischem Syndrom und Varianten des TPRKB-Gens (B123, B1144) verglichen mit unserem Fall (#25), S. 43

Tabelle 10: Bisher in der Literatur beschriebene Fälle mit Nephrotischem Syndrom und Varianten des FAT1-Gens (Fall 1-6) verglichen mit unserem Fall (#27), S. 46

Tabelle 11: Bisher beschriebene ACTN4-Mutationen mit Nephrotischem Syndrom (Fall 1-22) verglichen mit unseren Fällen (#28, #30), S. 49