

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

**Das Nephrotische Syndrom im Kindes- und
Jugendalter – eine retrospektive, monozentrische
Untersuchung hinsichtlich der Durchführung
einer atopischen Diagnostik und der
prognostischen Bedeutung bei Nachweis einer
Atopie**

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

vorgelegt von
Christopher Willerscheidt
aus Düsseldorf

promoviert am 14. September 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. L. T. Weber
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. P. Brähler

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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 dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin in der kindernephrologischen Ambulanz der Uniklinik Köln über einen Zeitraum von zwölf Jahren ohne meine Mitarbeit ermittelt. Die Daten wurden aus einem anonymisierten Datensatz durch meine Person und ohne Mithilfe anderer in das Tabellenkalkulationsprogramm SPSS übernommen.

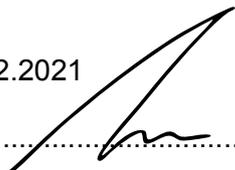
Eine Überprüfung der Daten auf Plausibilität, die Anonymisierung der Daten und die Korrektur anhand der Originaldaten erfolgte durch meinen Doktorvater Professor Dr. med. Lutz T. Weber sowie meinem Betreuer Dr. med. Rasmus Ehren.

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 verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.12.2021

Unterschrift:



Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Lutz T. Weber, der mich auf das Thema aufmerksam machte und mich in allen Phasen meiner Doktorarbeit unterstützte.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Rasmus Ehren, danke ich für die großen Bemühungen, die er von Beginn an investierte. Die Ratschläge sowie die konstruktiven Anregungen waren mir in der Zeit unserer Zusammenarbeit stets eine enorme Hilfe.

Ich möchte mich bei meinen Eltern für ihren Halt und ihre Unterstützung bedanken.

Ich danke Meike für alles.

Gewidmet meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung über all die Jahre.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Das Nephrotische Syndrom im Kindes- und Jugendalter	9
2.1.1 Definition und Klassifizierung	9
2.1.2 Epidemiologie	10
2.1.3 Ätiologie	11
2.1.4 Pathophysiologie	11
2.1.5 Diagnostikempfehlung der aktuellen Leitlinie	13
2.1.6 Therapie	15
2.1.6.1 Therapie bei Erstmanifestation eines NeS	15
2.1.6.2 Therapie von Rezidiven	15
2.1.6.3 Remissionserhaltende Therapie	16
2.2 Atopische Erkrankungen in der Pädiatrie	17
2.2.1 Definition und klinische Manifestation	17
2.2.1.1 Asthma bronchiale	17
2.2.1.2 Rhinokonjunktivitis	18
2.2.1.3 Atopisches Ekzem	18
2.2.2 Pathophysiologie der atopischen Erkrankungen	19
2.2.3 Diagnostikempfehlungen der aktuellen Leitlinien	20
2.2.4 Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien	21
2.3 Klinische Problematik: beschriebene Zusammenhänge des Nephrotischen Syndroms und atopischer Erkrankungen	23
2.4 Ziel der Studie	25
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 Studiendesign	25
3.2 Patientenkollektiv	26
3.3 Datenerfassung	26
3.4 Statistische Auswertung	27

4. ERGEBNISSE	28
4.1 Gesamtpopulation	28
4.2 Atopie vs. keine Atopie	29
4.3 IgE-Erhöhung vs. normwertiges IgE	33
4.4 Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP vs. kein Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP	35
5. DISKUSSION	36
6. LITERATURVERZEICHNIS	43
7. ANHANG	50
7.1 Abbildungsverzeichnis	50
7.2 Tabellenverzeichnis	52
7.3 Übersicht der erhobenen Parameter	58

Abkürzungsverzeichnis

CNI	Calcineurininhibitor
CsA	Ciclosporin A
CYC	Cyclophosphamid
EACCI	Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie
FRNS	Frequently relapsing nephrotic syndrome
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GK	Glukokortikoide
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
HR	Hazard Ratio
ISAAC	The International Studie of Asthma and Allergies in Childhood
LABA	Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika
MCGP	Minimal-change Glomerulopathie
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NeS	Nephrotisches Syndrom
SABA	Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika
SDNS	Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom
SRNS	Steroidresistentes nephrotisches Syndrom
SSNS	Steroidsensibles nephrotisches Syndrom
TAC	Tacrolimus

1. Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen dem Nephrotischen Syndrom (NeS) und Erkrankungen des atopischen Formenkreises im Kindes- und Jugendalter ist seit vielen Jahren Gegenstand verschiedenster Forschungsarbeiten. Ein positiver Zusammenhang von einer erhöhten Rezidivrate oder einer vermehrten Steroidresistenz des NeS bei Komorbidität des NeS und Atopie wird diskutiert.

In dieser epidemiologischen, retrospektiven, monozentrischen Untersuchung wurden die Datensätze von 78 Patienten aus der pädiatrischen Nephrologie der Uniklinik Köln, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 30.09.2017 mit NeS vorstellig waren, eingeschlossen. Anhand der erhobenen Daten wurde auf einen positiven Zusammenhang zwischen Hinweisen auf Atopie, wie anamnestisch beschriebenen allergischen Symptomen oder einer bereits bestehenden Atopie-Diagnose, erhöhten serologischen IgE-Werte oder positiver ImmunoCAP und einer erhöhten Rezidivrate oder vermehrten Steroidresistenz des NeS geprüft. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit dargestellt, wie häufig bei Erstdiagnose eines NeS anamnestisch nach einer atopischen Diathese gefragt und wie häufig in diesem Zusammenhang zumindest eine grundlegende Atopiediagnostik (Gesamt-IgE, ImmunoCAP) durchgeführt wurde. Anhand der hier erhobenen Daten, sowie der aktuellen Literatur, sollte beurteilt werden, ob in Zukunft Teile der Leitlinie für Atopiediagnostik Bestandteil des Workups bei Erstdiagnose eines NeS im Kindesalter sein sollten.

In dieser Arbeit konnten keine Hinweise für einen positiven Zusammenhang von Atopie und einer erhöhten Rezidivrate oder einem schlechteren Ansprechen auf Steroide bei pädiatrischen Patienten mit NeS aufgezeigt werden. Für Patienten mit erhöhtem IgE-Wert bei Manifestation des NeS zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil von steroidabhängigem nephrotischem Syndrom (SDNS) im Verlauf. Einschränkend müssen hierbei die vergleichsweise geringen Fallzahlen bedacht werden.

Die gezielte anamnestische Evaluation einer atopischen Diathese bei Patienten mit Manifestation eines NeS ist aufgrund der gehäuften Komorbidität und der, im Falle einer Atopie, daraus resultierenden, notwendigen spezifischen Diagnostik und Therapie empfehlenswert. Für die Standardisierung weiterer Atopiediagnostik im Workup bei Erstdiagnose eines NeS im Kindesalter, wie ImmunoCAP oder IgE-Bestimmung, ist anhand der aktuellen Literatur keine Notwendigkeit zu erkennen.

2. Einleitung

2.1 Das Nephrotische Syndrom im Kindes- und Jugendalter

2.1.1 Definition und Klassifizierung

Das Nephrotische Syndrom (NeS) wird gemäß der aktuellen Leitlinie der GPN (Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie) definiert als Kombination einer großen Proteinurie ($> 1\text{g/m}^2\text{KOF}$ und Tag oder $> 40\text{ mg/m}^2\text{KOF}$ und h im Sammelurin) und einer Hypalbuminämie (Serum-Albumin-Konzentration $< 2,5\text{ g/dl}$). Ödeme sind, bedingt durch die Hypalbuminämie, das führende klinische Symptom der Erkrankung, jedoch müssen sie nicht zwangsläufig vorliegen. Eine sekundäre Hyperlipidämie mit Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins, bei schweren Fällen auch eine Erhöhung der Triglyceride, lässt sich meistens feststellen.¹

Das NeS lässt sich anhand von folgenden vier Kriterien klassifizieren: Ursache, Patientenalter bei Erstmanifestation, Ansprechen auf Glukokortikoide (GK) und histologische Veränderungen.

Hinsichtlich der Ursache lässt sich das NeS zunächst in eine primäre und sekundäre Schädigung des glomerulären Filters differenzieren. Primäre Schädigungen können genetisch oder idiopathisch bedingt sein. Sekundäre Schädigungen sind im Kindes- und Jugendalter selten und können z.B. bei immunologischen Systemerkrankungen, wie systemischem Lupus erythematodes (SLE), Tumoren oder medikamenteninduziert auftreten.

Das Patientenalter kann bei Erstmanifestation Hinweise auf die anderen Kriterien geben. So ist beim kongenitalen NeS (0-3 Monate) und beim infantilen NeS (4-12 Monate) eine genetische Ursache sehr wahrscheinlich. Meist zeigen diese Patienten zudem kein Ansprechen auf GK.

Am häufigsten tritt das NeS im Alter von einem bis 10 Jahren auf. Bei diesen Patienten liegt zumeist eine idiopathische primäre Ursache vor und das Ansprechen auf GK ist in ca. 90% der Fälle gut. Histologisch handelt es sich hier in ca. 80% der Fälle um eine Minimal-Change Glomerulopathie (MCGP), eine primäre Indikation zur Nierenbiopsie besteht daher nicht.

Im Alter von 11-18 Jahren besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Steroidresistenz in der Behandlung. Ebenso treten in dieser Altersgruppe vergleichsweise häufiger andere histologische Veränderungen, wie z.B. die fokal-segmentale Glomerulonephritis (FSGS) oder

die membranöse Glomerulonephritis auf. Aus diesen Gründen sollte bei einem Patientenalter von über 10 Jahren bei Erstmanifestation eine Nierenbiopsie erwogen werden.

Anhand des Ansprechens auf GK lässt sich das NeS nun weiter klassifizieren. Von einem steroidsensiblen nephrotischem Syndrom (SSNS) spricht man, kommt es innerhalb von 4 Wochen zur Remission der großen Proteinurie und der Hypalbuminämie unter 60 mg Prednison/m²KOF und Tag.²

In Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit wird das SSNS weiter unterteilt. „Infrequent relapser“ haben entweder < 4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten oder < 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation. „Frequent relapser“ zeigen ≥ 4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten oder ≥ 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation. Zeigt sich unter der alternierenden Therapie mit Prednison oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Prednison ein Rezidiv, so spricht man von einem steroidabhängigen nephrotischen Syndrom (SDNS). Insgesamt entwickeln etwa 70% der Patienten mit einem SSNS Rezidive, davon 60% kompliziertere Verläufe als „Frequent relapser“ oder im Sinne eines SDNS.³

Für das steroidresistente nephrotische Syndrom (SRNS) gibt es keine einheitliche Definition. In dieser Dissertation soll die Definition der GPN und American Academy of Pediatrics verwendet werden. Demnach handelt es sich bei ausbleibender Remission nach 60 mg Prednison/m²KOF und Tag über 4 Wochen um ein SRNS.⁴

Histologisch zeigt sich die MCGP mit einem Anteil von 77% beim gesamten Patientenanteil als häufigste Veränderung. Weitere, weitaus seltener auftretende histologische Veränderungen sind die FSGS (9%), die membranoproliferative Glomerulonephritis (6%), die mesangial proliferative Glomerulonephritis (3%), die diffuse mesangiale Glomerulonephritis (2%), die membranöse Glomerulonephritis (1%), sowie weitere, nichtklassifizierte histologische Veränderungen (2%).²

2.1.2 Epidemiologie

Das NeS zählt im Kindes-/ und Jugendalter mit ca. 250 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen. Jedoch ist es die häufigste pädiatrische Glomerulopathie.⁴

Die jährliche Inzidenz des NeS ist weltweit sehr unterschiedlich: während sie in Nordamerika ca. 2-3 Neuerkrankungen/ 100.000 Kinder (< 16 Jahre) beträgt, ist der Wert in der japanischen Bevölkerung 3-4-mal höher.^{4,5} In Deutschland liegt die Inzidenz nach Umfrage

der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) für die Jahre 2005-2006 bei 1,8/100.000 (definiert für Kinder bis zum 16. Lebensjahr).⁶

Jungen erkranken mit einem Anteil von ca. 60% häufiger.⁷

2.1.3 Ätiologie

Bei Patienten mit kongenitalem oder infantilem NeS sowie bei Patienten mit SRNS lässt sich häufig eine pathogene Mutation in einem Gen, das für ein Protein des glomerulären Filters codiert, nachweisen.⁴ Auch bzgl. des Risikos des Auftretens eines SSNS wurden bereits Kandidatengene identifiziert. Eines ist hierbei im HLA-DQA1 (HLA: „human leukocyte antigen“) lokalisiert.⁸ Eine Rolle des Immunsystems in der Pathogenese ist anzunehmen, nicht zuletzt da eine Suppression bzw. Modulation des Immunsystems remissionsinduzierend auf das NeS wirkt. Die Suppression/Modulation des Immunsystems kann dabei gezielt medikamentös hervorgerufen sein, z.B. durch GK, Mycophenolatmofetil (MMF), Calcineurininhibitoren (CNI), Levamisol oder Rituximab. Dabei wird klar, dass sowohl T- als auch B-Lymphozyten in die Pathogenese involviert sind (siehe 2.1.4). Im vergangenen Jahrhundert wurde jedoch auch bei akuten Maserninfektionen, die zu einer generellen Immunsuppression führen, eine Remissionsinduktion beobachtet.⁹ Ähnliches zeigte sich bei Patienten mit Lymphomerkkrankung unter Chemotherapie.¹⁰

Des Weiteren werden epigenetische Faktoren, wie eine veränderte Methylierung der Histone oder Veränderungen des Zytoskeletts der Podozyten zur Ursache des NeS diskutiert.¹¹

Das Immunsystem stimulierende Ereignisse, wie Infektionen, Impfungen oder Allergien, sind bekannte Triggerfaktoren für eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv.⁴ Unter den Patienten mit NeS ist ein, im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt, erhöhter Anteil an Allergikern zu beobachten.^{12,13}

2.1.4 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus des idiopathischen NeS ist bis heute nicht vollständig geklärt und ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung.¹⁴ Anzunehmen ist jedoch, dass neben einer dysfunktionalen glomerulären Filtrationsbarriere eine Dysregulation des Immunsystems ursächlich ist. Auf glomerulärer Ebene scheinen insbesondere angeborene, strukturelle Veränderungen der Podozyten eine Rolle zu spielen.¹⁵

Als Bestandteil des dysregulierten Immunsystems wird bereits länger eine gestörte Funktion von T-Lymphozyten vermutet. Den CD4⁺Helferzellen als zentraler Regulationseinheit des spezifischen Immunsystems scheint hier eine besondere Bedeutung zuzukommen. Die Arbeitsgruppe um Kanai konnte 2010 bei pädiatrischen Patienten mit SSNS eine Dysbalance des Th1/Th2-Verhältnisses aufzeigen. Während der akut-nephrotischen Phase zeigte sich bei den Patienten eine erniedrigte Th1/Th2-Ratio.¹⁶ Das Überwiegen der Th2-Immunantwort führt über die erhöhte Ausschüttung von Zytokinen (u.a. IL-4, IL-5 und IL-13) zu einer Förderung der Differenzierung der B-Zellen in Plasmazellen und einer Anregung der Antikörpersynthese in diesen. Neben der Synthese von IgG1- und IgG3-Antikörpern wird so auch die Bildung von IgE-Antikörpern gefördert. In der Arbeit von Ni et al im April 2021 zeigten sich bei pädiatrischen NeS-Patienten mit und ohne Atopie-Symptomatik signifikant erhöhte IgE-Werte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.¹⁷ Kanai und Kollegen konnten 2010 bei Patienten in der akut-nephrotischen Phase eine deutliche Erhöhung von IL-5 nachweisen.¹⁶

Die bereits erwähnte Arbeit von Ni et al lieferte des Weiteren Hinweise auf eine Beteiligung von MicroRNAs (miRNAs) in der Pathophysiologie des NeS. MiRNAs sind kurze, nicht-codierende RNAs, welche die Expression von Zielgenen verändern können.¹⁷ Aus Studien bezüglich der Auswirkung von miRNAs bei allergischen Erkrankungen ist eine hemmende Funktion von miR-24 und miR-27 auf die Th2-Immunantwort bekannt.¹⁸ Bei pädiatrischen NeS-Patienten ohne atopische Symptomatik zeigten sich in Nis Arbeit während der nephrotischen Phase im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Werte für miR-24 und miR-27. Eine Relevanz dieser miRNAs für die Dysbalance des Th1/Th2-Verhältnissen beim NeS ist daher anzunehmen.¹⁷

Im Rahmen der veränderten Zytokin-Produktion zeigten sich in einer weiteren Arbeit bei Patienten mit NeS bei MCGP vermehrt erhöhte Werte von TNF- α .¹⁹ Die Rolle von TNF- β untersuchte die Arbeitsgruppe von Tain 2003. In einer Kohorte von Kindern mit NeS zeigten sich in der nephrotischen Phase vor Start einer 4-wöchigen Prednisolontherapie (60 mg/m²/Tag) bei der gesamten Kohorte erhöhte Werte für TNF- β und IL-13. Nach Durchführung der Prednisolontherapie zeigte der Teil der Kohorte mit SRNS noch höhere TNF- β -Werte. In der Gruppe der Patienten mit SSNS waren die IL-13-Werte weiter angestiegen.²⁰

Shao und Kollegen konnten 2009 zudem eine Störung der Balance von IL-17-produzierenden Th17-Zellen und T_{REG}-Zellen (Regulatorische T-Zellen) bei Kindern mit NeS aufzeigen. Die Unterdrückung der Aktivierung des Immunsystems durch T_{REG}-Zellen war demzufolge vermindert und die Ausschüttung von IL-17 durch Th17-Zellen erhöht.²¹ Dong et al legt in seinen Arbeiten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Level von Th17-

Zellen und renal-interstitiellen Schäden, sowie chronisch-inflammatorischen Schäden der Niere nahe.^{22,23}

Weitere Hinweise auf eine Beteiligung einer gestörten T-Zellfunktion in der Pathophysiologie des NeS liefert das meist gute Ansprechen der Patienten/-innen auf eine konventionelle Immunsuppression, wie MMF oder CNI.²⁴

Die erfolgreiche Behandlung von rezidivierenden Verläufen des NeS mit Rituximab legte neben der bereits bekannten Funktionsstörung von T-Lymphozyten auch eine Beteiligung von B-Lymphozyten an der Pathophysiologie des NeS nahe. Die ursprüngliche Annahme, dass die Effektivität der Behandlung mit Rituximab seiner B-Zell-Depletion zuzuschreiben ist, muss nach neueren Erkenntnissen zumindest kritisch gesehen werden. So zeigte die Literatur, dass Rituximab neben seinem eigentlichen Ziel, den CD-20-Molekülen der B-Lymphozyten, auch an Sphingomyelin Phosphodiesterase Acid-like 3 (SMPDL-3b) bindet. SMPDL-3b wiederum wird von den Podozyten exprimiert. In einer Studie mit FSGS-Patienten zeigte sich an deren Podozyten eine erniedrigte Expressierung von SMPDL-3b-Protein. Unter Behandlung mit Rituximab fiel diese Reduktion deutlich geringer aus.²⁵

ANGp14 ist ein Zytokin, welches im Tierversuch große Proteinurien und weitere, MCGP-ähnliche Veränderungen auslöste.²⁶ Das Transmembranprotein CD80 ist im Urin bei den meisten Patienten mit MCGP erhöht und nimmt Einfluss auf die Podozytenstruktur.^{27,28} Bei Patienten/-innen mit NeS zeigte sich zudem eine erhöhte Expression von c-mip (c-maf inducing protein) in Podozyten. Im Tierversuch kam es bei Mäusen mit einer gezüchteten, deutlich erhöhten, c-mip Expression zur Induktion des primären NeS.²⁹

2.1.5 Diagnostikempfehlung der aktuellen Leitlinie

Die aktuelle Leitlinie differenziert in ihren Empfehlungen zur Diagnostik des NeS die klinische Untersuchung, Labordiagnostik, radiologische Diagnostik und die Nierenbiopsie.

In der klinischen Untersuchung ist besonders auf die Verlaufsdokumentation von Lokalisation und Ausprägung von Ödemen, das Körpergewicht im Verlauf, der arterielle Blutdruck, sowie mögliche Auffälligkeiten im Rahmen einer syndromalen Erkrankung oder Systemerkrankung zu achten.

Des Weiteren soll das klinische Augenmerk auf das rechtzeitige Erkennen von potenziell schwerwiegenden Komplikationen gerichtet sein. Hier wird unterschieden zwischen akuten und langfristigen Komplikationen. Akute Komplikationen wie Thromboembolien, Infektionen,

prärenales akutes Nierenversagen, Lungenödem oder hypovolämischer Schock können sich während der Erstmanifestation, sowie potenziell bei jedem Rezidiv entwickeln. Langfristige Komplikationen werden durch das Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Therapie und die Zahl der Rezidive bestimmt, durch welche die Lebensqualität leiden und die psychosoziale Belastung steigen kann.

Für die Labordiagnostik des NeS empfiehlt die aktuelle Leitlinie zur primären Diagnosesicherung eines NeS einen Sammelurin für die quantitative Eiweißausscheidung (große Proteinurie, $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h} = 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$), sowie die selektive Proteinurie (Albuminanteil $> 80\%$) und die Bestimmung des Albumins im Serum (Abfall des Serumalbumins $< 25 \text{ g/l}$).

Zur Vervollständigung der Urin-Diagnostik sollte ein Urinstatus mittels Teststreifen und Mikroskopie erfolgen und ein Urin-Eiweiß/Kreatinin-Quotient bestimmt werden.

Im Blut wird zudem die Bestimmung folgender Parameter empfohlen: großes Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C, Protein, Elektrophorese, Leberenzyme, Triglyzeride, Cholesterin, venöse BGA inkl. ionisiertem Ca^{2+} , basale Gerinnungsdiagnostik. Als immunologische Parameter wird die Bestimmung der Immunglobuline A und G, sowie der Komplementproteine C3 und C4 empfohlen. IgE wird in der aktuellen Leitlinie nicht erwähnt.

Bei klinischem Verdacht auf eine syndromale Grunderkrankung oder SRNS sollte eine genetische Untersuchung zur Abklärung einer sekundären Ursache des NeS erfolgen, z.B. einer hereditären Form.

Eine Sonographie soll zum Nachweis von Aszites und Pleuraergüssen, sowie zum Ausschluss einer Nierenvenenthrombose erfolgen. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax ist nur bei pulmonalen Symptomen, sowie bei Verdacht auf ein Lymphom, welches sehr selten mit einem sekundären NeS assoziiert ist, indiziert.

Eine Nierenbiopsie kann laut aktueller Leitlinie bei Manifestationsalter des NeS > 10 Jahre, bei Steroidresistenz, bei Nephritischem Syndrom oder Verdacht auf eine Systemerkrankung indiziert sein.¹

2.1.6 Therapie

2.1.6.1 Therapie bei Erstmanifestation eines NeS

Für die Erstmanifestation eines NeS im Kindesalter ist die Behandlung mit GK, in Deutschland in der Regel Prednison, etabliert. Die Klassifizierung nach Ansprechen auf diese Initialtherapie hat höchste Relevanz für den Verlauf und die Behandlung des NeS (siehe 2.1.1). Daher erfolgt die GK-Therapie gemäß einem Standard nach Empfehlungen der GPN: 60 mg/m²/Tag p.o. Prednison für 6 Wochen (max. 80 mg/Tag) gefolgt von 40 mg/m²/Tag p.o. Prednison jeden 2. Tag für weitere 6 Wochen (max. 60 mg jeden 2. Tag).

Das Ziel der GK-Therapie ist das Erreichen einer Remission, welche als Eiweißfreiheit (< 4 mg/m²/h) des Urins für drei Folgetage, sowie die Erhaltung derselben oder einem Urin-Eiweiß/Kreatinin-Quotient <0,2 g/g definiert ist.¹

Als Alternative zur etablierten GK-Therapie bei der primär steroidsensiblen Erstmanifestation wird MMF prospektiv untersucht. Ein Vorteil von MMF wäre die im Vergleich zu GK geringere Toxizität. Aktuell wird diesbezüglich eine multizentrische Studie (INTENT-Studie EudraCT-Nr. 2014-001991-76) durchgeführt.³⁰

2.1.6.2 Therapie von Rezidiven

Patienten mit seltenen Rezidiven eines SSNS werden, wie Patienten mit einem Frequent relapsing nephrotic syndrome (FRNS) oder einem SDNS, im Falle eines Rezidivs nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinie mit Prednison therapiert. Die Dosierung beträgt 60 mg/m²/Tag in einer Einzeldosis (max. 80 mg/Tag) bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eiweißfrei ist. Die Therapie wird im Anschluss über weitere 4 Wochen mit Prednison 40 mg/m²/Tag jeden 2. Tag fortgesetzt.¹ Ziel der Rezidivtherapie ist, wie auch bei der Therapie der Erstmanifestation, das zügige Erreichen einer Remission und deren Erhaltung.

2.1.6.3 Remissionserhaltende Therapie

Eine dauerhafte bzw. häufig wiederholte GK-Therapie ist grundsätzlich möglich. Für Patienten mit FRNS oder SDNS ergibt sich jedoch aufgrund der protrahierten Therapiedauer und damit verbundenen hohen Gesamtdosis ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen und Langzeitfolgen im Sinne einer Steroidtoxizität.³¹ Bekannte unerwünschte Folgen sind neben einer Wachstumsretardierung und Knochenstoffwechselstörungen auch metabolische Störungen, Adipositas, arterieller Hypertonus¹, Hypertrichose³² und psychologische Auffälligkeiten, wie Stimmungsschwankungen und Depressionen.^{33,34}

Auch nach Absetzen einer längeren GK-Therapie können Nebenwirkungen, wie Hypercholesterinämie und Adipositas, bestehen bleiben und für die Patienten so ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bedeuten.³⁵

Für Patienten mit FRNS oder SDNS ergibt sich daher im Verlauf oft die Indikationsstellung für steroidsparende Therapieformen. Zur Übersicht sind die in der Behandlung des NeS empfohlenen Immunsuppressiva in der folgenden Abb.1 aus der aktuellen AWMF-Leitlinie „Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie“ dargestellt:

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

Abb.1: Remissionserhaltende Therapie bei häufigen Rezidiven eines SSNS und/oder Steroidabhängigkeit¹

2.2 Atopische Erkrankungen in der Pädiatrie

2.2.1 Definition und klinische Manifestation

Die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) schlug 2001 folgende Definition für Atopie vor: „Atopie ist eine familiäre Tendenz zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen Niedrigdosen von Allergenen und zur Entwicklung typischer Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzem-Dermatitis.“³⁶

In der Einteilung allergischer Reaktionen nach Gell und Coombs handelt es sich um eine Typ-I-Reaktion, bei der der Nachweis von allergenspezifischen IgE-Antikörpern die Atopie definiert.³⁷

In der Pädiatrie gibt es drei typische klinische Manifestationen von Atopie: Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis und atopisches Ekzem.³⁸ Die Prävalenz dieser Atopie-Manifestationen im Kindes- und Jugendalter hat nach Erkenntnissen der ISAAC-Studie („The International Study of Asthma and Allergies in Childhood“) in den vergangenen Jahrzehnten weltweit zugenommen.³⁹ Das Robert-Koch-Institut (RKI) veröffentlichte 2011 Daten ihrer „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS-Welle). Hier zeigte sich, dass 22,9% aller Mädchen und Jungen zwischen 0 und 17 Jahren an einer der drei atopischen Erkrankungen litten.⁴⁰

2.2.1.1 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters in Deutschland. In der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie für Asthma wird die 12-Monats-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit 4% angegeben. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (5% vs. 3%).^{41,42}

Asthma bronchiale ist als heterogene Erkrankung beschrieben, für die eine chronische Entzündung der Atemwege charakteristisch ist. Hauptsymptome sind Luftnot, Giemen, Brustenge und Husten. Diese Symptome variieren beim Asthma bronchiale klassischerweise zeitlich und in Ihrer Intensität. Des Weiteren ist eine bronchiale Hyperreagibilität kennzeichnend für die Erkrankung.⁴³

Hinsichtlich der Ätiopathogenese ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Eine genetische Disposition scheint hierbei, ebenso wie exogene Faktoren, eine Rolle zu spielen.⁴³ Wichtige Umgebungsfaktoren sind Tabakrauchexposition/-konsum, feuchte Räume, Schimmelpilzbefall oder Hausstaubmilben in der Wohnung.⁴⁴ Auch Adipositas scheint ein Auftreten von Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter zu begünstigen.⁴⁵

2.2.1.2 Rhinokonjunktivitis

Die Rhinokonjunktivitis ist vor dem zweiten Lebensjahr selten, nimmt ab dem Schulalter aber deutlich an Häufigkeit zu.⁴⁶ Die Lebenszeitprävalenz wird mit 20% angegeben.⁴⁷ Kinder und Jugendliche, die an einer Rhinokonjunktivitis leiden, haben zudem ein großes Risiko für zahlreiche Komorbiditäten. In einer Studie mit 69 Kindern mit Rhinokonjunktivitis waren 40% zusätzlich von Asthma bronchiale, 37% vom atopischen Ekzem betroffen.⁴⁸

Klinisch definiert wird die Rhinokonjunktivitis als eine symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, induziert durch eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut infolge einer Allergenexposition. Leitsymptome sind Niesen, Juckreiz, klare Sekretion, sowie eine nasale Obstruktion.⁴⁶

Pathophysiologisch ist die Rhinokonjunktivitis durch eine zelluläre Entzündungsreaktion charakterisiert. Diese lässt sich experimentell in eine Sofort- (< 2 Stunden) und eine Spätphase (2-48 Stunden) einteilen: In der Sofortphase ist die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin der wesentliche Faktor. In der Spätphase kommt es über die Regulation einer lokalen und systemischen IgE-Antwort zur erhöhten Expression der IgE-Rezeptoren.⁴⁶

2.2.1.3 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem (Synonym: Neurodermitis) gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter und hat in Deutschland eine Prävalenz von ca. 13%.^{49,50} Bei etwa der Hälfte der Patienten manifestiert sich die Erkrankung bereits vor dem 6. Lebensmonat, in über 70-85% vor dem 5. Lebensjahr.^{51,52,53}

Das atopische Ekzem ist definiert als eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung. Erscheinungsbild und Lokalisation sind dabei altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt. Klassisch ist in jedem Erkrankungsalter das Einhergehen der dermalen Symptomatik mit starkem Juckreiz. Komplikationen des atopischen Ekzems

stellen, begünstigt durch die defekte Hautbarriere, bakterielle oder virale Infektionen, sowie Mykosen dar.⁵⁴

Der Großteil der Patienten, je nach Studie 50-80%, weist eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen Allergene auf. Diese extrinsische Form ist von einer intrinsischen Form ohne Nachweis einer solchen Sensibilisierung abzugrenzen.⁵⁰

Die Ursachen des atopischen Ekzems sind vielseitig. Eine genetische Komponente scheint, wie auch bei anderen atopischen Erkrankungen, eine wichtige Rolle zu spielen. So konnten bereits eine Reihe von Mutationen an Barriereproteinen beschrieben werden, die teilweise mit den bisher beschriebenen Genlokalisierungen für respiratorische atopische Erkrankungen übereinstimmen.^{55,56,57,58} Des Weiteren wird Allergen-spezifischen Immunantworten eine große Bedeutung in der Ätiopathogenese des atopischen Ekzems zugeschrieben.⁵⁹ Aktivierte T-Zellen, IgE-tragende dendritische Zellen und phasenabhängig polarisierte Zytokinmuster der Haut sind dabei wichtige Faktoren.⁶⁰

2.2.2 Pathophysiologie der atopischen Erkrankungen

In allen Erkrankungen des atopischen Formenkreises sind IgE-vermittelte Reaktionen vom Soforttyp beschrieben.³⁶ Immunologisch zeigt sich eine Dysbalance des Th1-/Th2-Verhältnisses mit einer dominierenden Th2-Immunantwort. Bei Kindern mit Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis konnten in mehreren Studien u.a. erhöhte Werte von IL-4, IL-5 und IL-13 nachgewiesen werden.^{61,62} IL-13 kann regulierend auf eine Umgestaltung des Aktinzytoskeletts von Epithelzellen der Nasenschleimhaut einwirken.⁶³ IL-13 kann zudem eine gesteigerte Proliferation von bronchialen Fibroblasten und Myofibroblasten, und so ein Remodeling der Atemwege bewirken.⁶⁴ In einer weiteren Arbeit konnte zudem eine signifikante Erhöhung des Serumlevels von TNF- α bei Patienten mit Asthma bronchiale im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. TNF- α kann die Adhäsion von eosinophilen Granulozyten an endothelialen Gefäßzellen fördern und dort über die Freisetzung von zytotoxischen Substanzen die Gefäßpermeabilität erhöhen. Hierdurch kommt es zu einem verstärkten Schleimhautödem und Schäden an der Schleimhaut.^{65,66}

2.2.3 Diagnostikempfehlungen der aktuellen Leitlinien

In der Diagnostik der atopischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters bilden eine gründliche Anamnese und die körperliche Untersuchung jeweils die Basis. Je nach Erkrankung, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem oder Rhinokonjunktivitis, werden die Schwerpunkte dabei selbstverständlich verschieden gesetzt.^{41,46,50}

Auf die Vielzahl spezifischer, in der Regel auf das betroffene Organsystem fokussierter, Diagnostikverfahren, soll an dieser Stelle aufgrund der fehlenden Relevanz für diese Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Der serologische Nachweis von Gesamt-IgE wird in den Leitlinien aller drei Manifestationsformen der Atopie empfohlen.^{41,46,50} Jedoch ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine isolierte IgE-Erhöhung nicht als Hinweis allein auf eine atopische Erkrankung interpretiert werden darf: auch andere Erkrankungen, wie parasitäre Infektionen oder Skabies, können zu einer Erhöhung des Gesamt-IgE führen.⁴⁶

Zur Differenzierung stehen der Pricktest und der Nachweis Allergen-spezifischer IgE-Antikörper im Blut (z.B. ImmunoCAP) zur Verfügung.⁴⁶

Pricktest

Beim Pricktest wird durch das unblutige Durchstechen der vorher mit den Allergenen in flüssiger Tropfenform benetzten Epidermis das Allergen intrakutan appliziert.⁶⁷ Als positiver Kontrollmarker wird neben den Allergentests ein Histamin-Test angelegt. Als negativer Kontrollmarker wird die Epidermis an einer Stelle durch die Nadel penetriert, ohne dass sie vorher durch einen Tropfen Flüssigkeit dringt.⁶⁸ Nach 15-20 Minuten ist das Ergebnis abzulesen. Ein positives Ergebnis, sprich eine immunologische Reaktion auf das applizierte Allergen liegt vor, wenn sich an der entsprechenden Einstichstelle eine Quaddel von > 3 mm Durchmesser gebildet hat. Ein Histamin-Test mit negativem Resultat ist hierbei am ehesten als Hinweis auf eine falsche Applikation zu werten.⁶⁹

ImmunoCAP

Eine wichtige Rolle in der Allergiediagnostik kommt heutzutage der molekularen Allergiediagnostik zu. Hierbei kann im Blut nach Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern gesucht werden. Das am häufigsten verwendete Verfahren stellt hierbei der ImmunoCAP –

Test (CAP= Carrier-Polymer-System) dar. Die Immunantwort auf das jeweilige Allergen wird beispielsweise in kU/l angegeben und kann im Anschluss in sogenannte CAP-Klassen (1-6) eingeteilt werden.⁷⁰

2.2.4 Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien

Die Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien unterscheiden sich für die jeweiligen atopischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Für alle drei typischen Atopie-Manifestationen gilt die Empfehlung zur Allergen-Vermeidung, wenn dies möglich ist und ein Allergen zuvor über die beschriebenen Diagnosemaßnahmen identifiziert werden konnte.^{41,46,50}

Ein besonderes Augenmerk, weil von Bedeutung für diese Arbeit, soll an dieser Stelle auf die empfohlene medikamentöse Therapie des Asthma bronchiales gerichtet werden. In Abb.2 ist das Stufenschema der medikamentösen Therapie nach aktueller Nationaler Versorgungsleitlinie dargestellt:

	Langzeittherapie					Stufe 6
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	zusätzlich zu Stufe 5 Anti-IgE-Antikörper ² oder Anti-IL-4-R-Antikörper ² oder Anti-IL-5-Antikörper ²
		ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA ² oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
	<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					
	Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten					
	Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)					
	Überweisungsindikationen: Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (↑↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑↑)					

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Abb.2: Medikamentöses Stufenschema Asthma bronchiale Kinder und Jugendliche⁴¹

Zu unterscheiden ist im medikamentösen Stufenschema bei Asthma bronchiale die Bedarfs- und die Langzeittherapie. Als Bedarfsmedikation kommen primär kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA), wie beispielsweise Salbutamol, zum Einsatz. Die Basis der Langzeittherapie bilden inhalative Corticosteroide (ICS), wie z.B. Fluticason 17-propionat, da sie die zugrundeliegende Entzündung behandeln. In höheren Stufen werden die ICS

meistens mit langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) kombiniert. Ein häufig genutztes Präparat ist hier beispielsweise Fluticason 17-propionat plus Salmeterol.

Grundsätzlich gilt: die Wirksamkeit einer Langzeittherapie ist durch geringen Einsatz der Bedarfsmedikation angezeigt.⁴¹

2.3 Klinische Problematik: beschriebene Zusammenhänge des Nephrotischen Syndroms und atopischer Erkrankungen

Gegenstand verschiedenster Studien war in der Vergangenheit der Zusammenhang zwischen dem NeS und Erkrankungen des atopischen Formenkreises.

So zeigte beispielsweise eine Studie von Wei und Kollegen 2014 an Kindern mit atopischem Ekzem, dass diese ein doppelt so großes Risiko haben ein idiopathisches NeS zu entwickeln als Kinder ohne atopisches Ekzem. Die Inzidenz eines NeS lag demnach bei Patienten mit atopischem Ekzem bei 7,2/100.000/ Jahr, verglichen mit 3,6/100.000/Jahr in der Kontrollgruppe. In der Gruppe von Kindern mit atopischem Ekzem schien zudem die Schwere der atopischen Erkrankung positiv mit dem Risiko, ein idiopathisches NeS zu entwickeln, zu korrelieren.⁷¹

In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe fand sich bei Patienten mit kindlichem Asthma bronchiale gar ein 3,6-fach erhöhtes Risiko ein NeS zu entwickeln, verglichen mit der Kontrollgruppe.⁷²

Wei et al. untersuchten zudem die Korrelation der Manifestation einer atopischen Erkrankung bei bereits diagnostiziertem idiopathischen NeS. Hier zeigte sich, dass Kinder mit idiopathischem NeS ein deutlich höheres Risiko haben eine Erkrankung des atopischen Formenkreises zu entwickeln. Am höchsten lag die Hazard Ratio (HR) für Patienten mit idiopathischem NeS beim atopischen Ekzem (HR= 4.13), am niedrigsten bei der Rhinokonjunktivitis (HR= 1.71). Es wurden 1340 Kinder mit diagnostiziertem idiopathischen NeS und 5360 „gesunde“ Probanden in der Kontrollgruppe in der Studie eingeschlossen.⁷³

Hinweise auf eine erhöhte Rezidivrate („relapses“) des NeS bei Patienten mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises ließen sich in Studien bisher jedoch nicht belegen. So wiesen in einer Studie von Riar et al. 2019 fast zwei Drittel der am NeS erkrankten Kinder anamnestisch auch Symptome einer atopischen Erkrankung auf. Bei diesen Patienten zeigte sich im Vergleich zu dem Drittel ohne Atopie-Anamnese jedoch keine Häufung der „relapses“.⁷⁴

Bereits seit vielen Jahren beschrieben ist die Häufung von erhöhten IgE-Serumwerten bei Patienten mit idiopathischem NeS im Rahmen einer MCGP im Vergleich zu anderen Glomerulopathien.⁷⁵ Im Falle der MCGP als Ursache eines NeS wurden inhalative Allergene, wie Pollen oder Hausstaub, als auslösende Faktoren für Rezidive beim idiopathischen NeS diskutiert.^{76,77} Überzeugende Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang konnten darauffolgende Studien jedoch nicht geben.^{76,78}

Gegenstand weiterer Studien war die Korrelation erhöhter IgE-Serumwerte mit einem schlechteren Outcome beim NeS. Tain et al. berichteten 2003 in ihrer Studie, dass sich bei pädiatrischen Patienten mit SRNS höhere IgE-Serumwerte als bei pädiatrischen Patienten mit SSNS zeigten.⁷⁹ Auch Hu et al. legten bereits 1990 einen Zusammenhang zwischen erhöhten IgE-Serumwerten und einer schlechten Ansprache auf Steroide beim NeS nahe.⁸⁰ Eine standardisierte IgE-Bestimmung bei Patienten mit NeS ist derweil nicht in den aktuellen Leitlinien des NeS vorgesehen (siehe auch 2.1.5).¹

Überschneidungen beider Erkrankungen im Bereich der immunologischen Dysfunktion sind derweil ebenfalls beschrieben. Das, im Kapitel 2.1.4 („Pathophysiologie“) bereits angesprochene, für das NeS typische, Überwiegen der Th2-Immunantwort wird auch bei atopischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma bronchiale oder Rhinokonjunktivitis, regelhaft beobachtet (siehe auch 1.2.2).^{16,17} Die mit dem Überwiegen der Th2-Immunantwort einhergehende, erhöhte Produktion vom Zytokin IL-13 ist ebenfalls für beide Erkrankungen, NeS und Atopie, beschrieben. Beim NeS wird IL-13 eine Rolle in der Entstehung der Proteinurie über Veränderungen des Aktin-Zytoskeletts an den Podocyten zugeschrieben.⁸¹ Für die atopischen Erkrankungen sind sowohl Veränderungen des Aktin-Zytoskeletts durch IL-13 an nasalen Epithelzellen (Rhinokonjunktivitis), als auch eine durch IL-13 gesteigerte Proliferation von bronchialen Fibroblasten und Myofibroblasten beschrieben, was letztlich zu einem „Remodeling“ der Luftwege führen kann (Asthma bronchiale).^{63,64}

Aktuell wird in Fachkreisen diskutiert, wie zuletzt auch bei Zheng und Kollegen im Januar 2021, ob dem NeS und den Erkrankungen des atopischen Formenkreises letztlich nicht ein und dieselbe Erkrankung zugrunde liegt, welche sich symptomatisch jeweils nur unterschiedlich präsentiert.⁸² Die Gemeinsamkeiten in der immunologischen Pathophysiologie¹⁵, in der Therapie der jeweiligen unterschiedlichen Erkrankungen^{1,41,46,50} und nicht zuletzt das gehäufte Vorkommen von Patienten mit Atopie in NeS-Kohorten⁷³ legen diesen Verdacht nahe, ohne dass es bisher durch Studien belegt ist.

2.4 Ziel der Studie

Anhand der retrospektiv erhobenen Daten von pädiatrischen Patienten mit NeS soll auf einen positiven Zusammenhang zwischen Hinweisen auf Atopie, wie anamnestisch beschriebenen allergischen Symptomen oder einer bereits bestehenden Atopie-Diagnose, erhöhte serologische IgE-Werte oder positiver ImmunoCAP und einer erhöhten Rezidivrate oder vermehrten Steroidresistenz des NeS geprüft werden.

Des Weiteren soll diese Arbeit aufzeigen, wie häufig sich in einer retrospektiv betrachteten monozentrischen Kohorte von Kindern mit NeS solche mit einer Atopie finden. Die Arbeit soll darstellen, wie häufig bei Erstdiagnose eines NeS anamnestisch nach einer atopischen Diathese gefragt und wie häufig in diesem Zusammenhang zumindest eine grundlegende Atopiediagnostik (Gesamt-IgE, ImmunoCAP) durchgeführt wird. Für den Fall einer IgE-Bestimmung bei Erstdiagnose soll die IgE-Konzentration auch im Verlauf abgebildet werden (IgE-Kontrolle im Zeitraum von 4-6 Wochen und 12-14 Monaten nach Erstbestimmung). Hierdurch soll aufgezeigt werden, ob es durch die Therapie des NeS ggf. zu einer Veränderung der IgE-Konzentration im Verlauf kommt.

Abschließend soll die Arbeit beurteilen, ob anhand der hier erhobenen Daten, sowie der aktuellen Literatur, in Zukunft Teile der Leitlinie für Atopiediagnostik Bestandteil des Workups bei Erstdiagnose eines NeS im Kindesalter sein sollten.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische, rein retrospektive, monozentrische Untersuchung hinsichtlich der prognostischen Bedeutung und der routinemäßigen Durchführung einer atopischen Diagnostik bei Patienten mit NeS im Kindes- und Jugendalter. Hierbei soll untersucht werden, ob eine routinemäßige Atopie-Diagnostik (IgE-Bestimmung, ImmunoCAP) erfolgte und wenn ja, inwiefern im Falle von erhöhten IgE-Werten, auffälligem ImmunoCAP oder anamnestischen Hinweisen auf eine Atopie eine erhöhte Rezidiv-Rate oder vermehrte Komplikationen beobachtet werden konnten.

3.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen werden Datensätze von Patienten aus der pädiatrischen Nephrologie der Uniklinik Köln (78 Patienten), die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 30.09.2017 mit NeS vorstellig waren. Eingeschlossen werden sämtliche pädiatrische Patienten (Alter 0-17 Jahre) mit einer Diagnose des NeS.

3.3 Datenerfassung

Nach positivem Ethikvotum wurden die Daten retrospektiv gesammelt, anonymisiert und mittels einer Excel®-Datenbank tabellarisch erfasst. Zur Datenerhebung wurden die Patientenakten, inklusive Vorbefunden und Dokumentationen der Ambulanzvisiten, sowie die durchgeführten Laborergebnisse miteinbezogen.

Im Folgenden werden nun die wichtigsten Variablen beschrieben. Eine Übersicht aller erhobenen Parametern ist dem Anhang zu entnehmen.

Zunächst wurden demographische Daten wie Geschlecht, Ethnie und Alter bei Erstdiagnose des NeS erfasst. Im Weiteren wurden Daten zur genaueren Differenzierung des NeS der Patienten gesammelt: handelt es sich um ein SSNS oder ein SRNS? Wie viele Rezidive des NeS erlitt der Patient seit seiner Erstdiagnose? Kam es während der Manifestation des NeS zu Komplikationen?

Als Laborparameter wurden Kreatinin und die GFR nach der Schwartz-Formel, Cystatin C, sowie IgE und IgA erfasst. Wurde ein ImmunoCAP durchgeführt, ist dieser mit Subklassen in der Tabelle ebenfalls abgebildet.

Im Weiteren wurde erfasst, ob bei Erstdiagnose eines NeS in der Anamnese nach einer atopischen Erkrankung gefragt wurde. Anamnestische Hinweise auf atopische Erkrankungen gemäß den aktuellen Leitlinien^{41,46,50} oder in den Arztbriefen bereits vermerkte Atopie-Diagnosen, sowie eine atopische Therapie (lokal, inhalativ, systemisch) bei Erstdiagnose wurden aufgelistet.

3.4 Statistische Auswertung

Nachdem die Daten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.7.3) erhoben wurden, wurden die statistischen Berechnungen mit Hilfe des Programms IBM® SPSS® Version 27 für Mac durchgeführt.

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte bei numerischen Variablen als Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung bzw. des Medians mit Angabe des Minimal- und Maximalwertes bei fehlender Normalverteilung der Stichprobe. Die Normalverteilung wurde mit Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Die statistische Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen erfolgte bei numerischen Variablen mittels t-Test für unverbundene Stichproben bei Normalverteilung. Bei fehlender Normalverteilung wurde die Überprüfung auf Signifikanz mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt. Kategorische Daten mit dichotomer Verteilung wurden mit dem exakten Test nach Fischer auf Signifikanz überprüft. Bei drei oder mehr Kategorien wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtpopulation

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=78)
Geschlecht männlich (%)	64,1% (n=50)
Alter bei Erstdiagnose Median (Jahre)	4 (Min 1; Max 16)
Form des NeS (%) <ul style="list-style-type: none">• SSNS<ul style="list-style-type: none">○ Infrequent Relapser○ Frequent Relapser○ Steroidabhängiges NeS• SRNS	<ul style="list-style-type: none">• 69,2% (n=54)<ul style="list-style-type: none">○ 25,9% (n=14)○ 44,5% (n=24)○ 29,6% (n=16)• 30,8% (n=24)
Biopsie (%) <ul style="list-style-type: none">• FSGS (%)• MCGP (%)• IgAN (%)	<ul style="list-style-type: none">• 16,7% (n=10)• 81,7% (n=49)• 1,7% (n=1)
Komplikationen bei Manifestation NeS (%) <ul style="list-style-type: none">• Nierenversagen• Sinusvenenthrombose	<ul style="list-style-type: none">• 9,0% (n=7)• 6,4% (n=5)• 2,6% (n=2)
Kreatinin Median bei Erstdiagnose (mg/dl)	0,33 (Min 0,16; Max 1,64)
GFR Mittelwert bei Erstdiagnose (ml/min)	134,36 ± 41,95
Cystatin C Median bei Erstdiagnose (mg/l)	1,05 (Min 0,71; Max 2,20)
Atopie Gesamtpopulation (%)	7,7% (n=6)
Frage nach Atopie bei Erstdiagnose (%)	35,9% (n=28)

<ul style="list-style-type: none"> • Davon Atopie positiv 	<ul style="list-style-type: none"> • 21,4% (n=6)
Bestimmung IgE bei Erstdiagnose (%)	21,8% (n=17)
Bestimmung IgA bei Erstdiagnose (%)	24,4% (n=19)
ImmunoCAP vorhanden (%)	7,7% (n=6)
<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse vorliegend 	<ul style="list-style-type: none"> • 3,85% (n=3)
Anzahl der Rezidive	4 (Min 0; Max 18)

Tabelle 1: Gesamtpopulation (n=78); Min= Minimum, Max= Maximum, NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

Das Patientenkollektiv umfasste 78 Patienten. Hiervon waren 64,1% männlich (n=50). Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median 4 Jahre bei einem Minimum von 1 Jahr und einem Maximum von 16 Jahren. 69,2% der Patienten hatten ein SSNS (n=54), 30,8% hatten ein SRNS (n=24). In der Gruppe der Patienten mit SSNS waren 25,9% Infrequent relapser (n=14), 44,9% Frequent relapser (n=24) und 29,6% hatten ein Steroidabhängiges NeS (n=16). Für nähere Informationen siehe Tabelle 1.

4.2 Atopie vs. keine Atopie

	Atopie (n=6)	Keine Atopie (n=72)	p-Wert
Geschlecht männlich (%)	83,3 % (n=5)	62,5% (n=45)	0,307
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			
Mittelwert ± Standardabweichung	9,3 ± 5,5	4,9 ± 3,6	0,111

Median	9,0 (Min 3; Max 16)	4,0 (Min 1; Max 15)	
Form des NeS (%)			
<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 50,0% (n=3) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,0% (n=0) ○ 100,0% (n=3) ○ 0,0% (n=0) • 50,0% (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 70,8% (n=51) <ul style="list-style-type: none"> ○ 27,5% (n=14) ○ 41,2% (n=21) ○ 31,4% (n=16) • 29,2% (n=21) 	<p>0,288</p> <p>0,292</p> <p>0,046</p> <p>0,247</p> <p>0,288</p>
Biopsie (%)	100,0% (n=6)	75,0% (n=54)	0,163
<ul style="list-style-type: none"> • FSGS (%) • MCGP (%) • IgAN (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=1) • 83,3% (n=5) • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=9) • 81,5% (n=44) • 1,9% (n=1) 	0,945
Komplikationen (%)	0,0 % (n=0)	9,7% (n=7)	0,423
<ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen • Sinusvenenthrombose 		<ul style="list-style-type: none"> • 71,4% (n=5) • 28,6% (n=2) 	
Kreatinin bei Erstdiagnose (mg/dl)	0,55 ± 0,37	0,33 (Min 0,16; Max 1,64)	0,234
GFR bei Erstdiagnose (ml/min)	125,17 ± 43,76	135,14 ± 42,03	0,580
Cystatin C bei Erstdiagnose (mg/l)	1,3 (Min 1,0; Max 1,69)	0,93 (Min 0,71; Max 2,2)	0,318
Bestimmung IgE bei Erstdiagnose (%)	16,7% (n=1)	22,2% (n=16)	0,905
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung IgE >90 kU/l (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 37,5% (n=6) 	
Bestimmung IgA bei Erstdiagnose (%)	33,3% (n=2)	23,6% (n=17)	0,799
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung IgA >2,3 g/l (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	

ImmunoCAP vorhanden (%)	0,0% (n=0)	4,2% (n=3)	0,950
<ul style="list-style-type: none"> Sensibilisierung im ImmunoCAP nachweisbar (%) 	<ul style="list-style-type: none"> 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> 66,6% (n=2) 	
Asthma Bronchiale	83,3% (n=5)	0% (n=0)	
Rhinokonjunktivits (%)	50,0% (n=3)	0% (n=0)	
Atopische Dermatitis (%)	66,7% (n=4)	0% (n=0)	
Positive Familienanamnese für Atopie (%)	33,3% (n=3)	0% (n=0)	
Atopische Therapie bei Erstdiagnose (%)	83,3 % (n=5)	0% (n=0)	
Anzahl der Rezidive pro Patient	5,5 (Min 0; Max 18)	4 (Min 0; Max 17)	0,871

Tabelle 2: Vergleich Atopie vs. Keine Atopie (n=78); Min= Minimum, Max= Maximum, NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

Von den 78 Patienten der Gesamtpopulation wurden 28 Patienten (39,5%) bei Erstdiagnose nach einer vorliegenden Atopie gefragt (siehe Tabelle 1). In der Subgruppenanalyse wurde zunächst die Differenzierung zwischen Patienten mit Diagnose oder anamnestischen Hinweisen auf eine Atopie (n=6) und Patienten ohne Atopie (n=72) gewählt. Für nähere Informationen zu den beiden Subgruppen siehe Tabelle 2.

Die geringe Anzahl von Atopikern in der Gesamtpopulation dieser Arbeit ist für eine über eine deskriptive statistische Analyse hinausgehende Auswertung jedoch nicht geeignet. Daher soll an dieser Stelle der Fokus, über die Informationen der Tabelle 2 hinausgehend, auf die sechs NeS-Patienten mit Atopie gelegt werden. Die Einteilung der Subgruppen erfolgte anhand der Entwicklung der Atopie unter Therapie des NeS.

Die erste Subgruppe bildet drei der sechs Patienten (50%), bei denen sich über den Verlauf der NeS-Therapie eine Besserung der atopischen Symptome zeigte, ab. Alle dieser drei Patienten litten bei Erstdiagnose des NeS unter einem Asthma bronchiale, einer zusätzlich unter einer Rhinokonjunktivitis. Diese drei Patienten benötigten bei Erstdiagnose des NeS eine Therapie ihrer Atopie. Zwei benötigten eine inhalative Therapie mit Salbutamol bei Bedarf, ein Patient eine orale Therapie mit Montelukast. Alle Patienten konnten ihre Therapie gegen die Atopie über den Verlauf der NeS-Therapie beenden. Ein genauer Zeitpunkt des Absetzens der Therapie lässt sich jeweils nicht angeben. Zwei dieser Patienten hatten ein SSNS (ein Frequent Relapser, ein SDNS), einer ein SRNS. Aufgrund der schwierigen Verläufe des NeS mit häufigen Rezidiven oder Steroidresistenz wurden alle drei Patienten mit Immunsuppressiva therapiert. Ein Patient wurde unter CSA-Therapie Rezidiv-frei und blieb es auch nach Absetzen von CSA. Bei der zweiten Patientin wurde die Therapie im Verlauf bei zunehmender Niereninsuffizienz von CSA auf MMF umgestellt. Bei ihr wurde schließlich ein SLE diagnostiziert. Der dritte Patient wurde bei SRNS auf eine Behandlung mit CSA und MMF eingestellt und ist seitdem Rezidiv-frei. Eine IgE-Bestimmung fand nur bei einem der drei Patienten statt. Der IgE-Wert war normwertig.

Die zweite Subgruppe bilden zwei der sechs Patienten (33,3%), bei denen sich über den Verlauf der NeS-Therapie keine Besserung der atopischen Symptome zeigte. Beide Patienten litten bei Erstdiagnose des NeS unter einem Asthma bronchiale, einer zusätzlich unter einer Rhinokonjunktivitis. Ein Patient benötigte bei Erstdiagnose des NeS eine Bedarfsmedikation mit einem inhalativen Steroid, der andere inhalierte während des Frühjahrs regelmäßig mit einem Kombinationspräparat (Salmeterol + Fluticasonpropionat) und nahm ebenfalls im Frühjahr regelmäßig Cetirizin oral ein. Bei beiden Patienten ist in aktuellen Arztbriefen weiterhin diese entsprechende Therapie dokumentiert. In einem Fall wird die saisonale Ausprägung der Atopie im Frühjahr als „weiter ausgeprägt“ geschildert. Beide Patienten sind Frequent Relapser. Beide Patienten wurden aufgrund der schwierigen Verläufe des NeS immunsuppressiv behandelt. Einer zunächst mit MMF, bei ausbleibender Besserung erfolgte der Wechsel auf CSA. Hierunter wurde der Patient Rezidiv-frei. Der andere Patient wurde zunächst mit CSA behandelt, bei ausbleibender Besserung erfolgte hier der Wechsel auf MMF. Hierunter traten keine Rezidive mehr auf. Seit 3 Jahren ist der Patient ohne Medikation des NeS Rezidiv-frei. Ein IgE-Wert wurde bei beiden Patienten jeweils nicht bestimmt.

Der letzte Patient der sechs Atopiker litt bei Erstdiagnose des NeS zusätzlich an einer Rhinokonjunktivitis. Er hatte keine Dauer- oder Bedarfstherapie. Über den Verlauf der Atopie liegen keine weiteren Angaben vor. Dieser Patient hatte ein SRNS. Eine syndromale Grunderkrankung wird vermutet.

Zusammengefasst zeigte sich bei drei von sechs Patienten mit Atopie (50%) eine Besserung der Atopie unter Behandlung des NeS. Zeitlich trat diese Besserung unter Einsatz von immunsuppressiver Therapie auf. Bei zwei von sechs Patienten mit Atopie (33,3%) zeigte sich unter immunsuppressiver Therapie des NeS keine Besserung der Atopie. Bei vier der sechs Patienten mit NeS und Atopie (66,7%) trat unter immunsuppressiver Therapie im Verlauf eine Besserung des NeS auf. Bei den beiden Patienten ohne Besserung des NeS unter Therapie besteht eine andere, ursächliche Grunderkrankung (SLE) bzw. wird eine syndromale Grunderkrankung vermutet.

4.3 IgE-Erhöhung vs. normwertiges IgE

	IgE > 90 kU/l (n=6)	IgE < 90 kU/l (n=11)	p-Wert
Form des NeS (%)			
<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 100,0% (n=6) <ul style="list-style-type: none"> ○ 16,7% (n=1) ○ 16,7% (n=1) ○ 66,7% (n=4) • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 81,8% (n=9) <ul style="list-style-type: none"> ○ 66,7% (n=6) ○ 22,2% (n=2) ○ 11,1% (n=1) • 18,2% (n=2) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,266 ○ 0,057 ○ 0,792 ○ 0,025 • 0,266
Komplikationen bei Manifestation(%)	0% (n=0)	18,2% (n=2)	0,266
Anzahl der Rezidive	0 (Min 0; Max 8)	4 (Min 0; Max 11)	0,112
MCGP	50,0% (n=3)	27,3% (n=3)	0,350
FSGS	0% (n=0)	9,1% (n=1)	
Nicht bestimmt	50,0% (n=3)	63,4% (n=7)	

Tabelle 3: IgE-Erhöhung vs. Normwertiges IgE (n=17); NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, Min= Minimum, Max= Maximum, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Patienten mit IgE-Bestimmung bei Erstdiagnose aufgeteilt in die Gruppe mit IgE-Erhöhung (> 90 kU/l) und in die Gruppe mit normwertigem IgE (< 90 kU/l). Anschließend wurden die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Verteilung bei Form des NeS und ihrer Komplikationsrate untersucht.

Komplikationen traten bei keinem der Patienten mit IgE-Erhöhung auf. In der Gruppe der Patienten mit normwertigem IgE waren es zwei Patienten (18,2%). Ein Patient hatte eine Sinusvenenthrombose im Rahmen der Manifestation des NeS. Der zweite Patient hatte ein akutes Nierenversagen. Für nähere Informationen siehe Tabelle 3.

Im Fall einer IgE-Bestimmung bei Erstdiagnose wurde bei neun Patienten auch mindestens ein IgE-Wert im Verlauf bestimmt (11,5% der Gesamtpopulation, 52,9% aller Patienten mit IgE-Bestimmung bei Erstdiagnose).

Bei drei dieser neun Patienten (33,3%) war der IgE-Wert bei Erstdiagnose erhöht (> 90 kU/l). Zwei dieser drei Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der ersten IgE-Abnahme in der nephrotischen Phase, der Dritte in Remission. Bei diesem Patienten wurde wenige Tage nach der IgE-Abnahme eine Oxyuriasis diagnostiziert.

Bei dem ersten Patienten dieser Subgruppe (IgE bei Erstdiagnose 280 kU/l) wurde ca. 12 Monate nach Erstdiagnose erneut ein IgE-Wert bestimmt. Dieser war, im Vergleich zur ersten Bestimmung, abgefallen, jedoch weiter leicht erhöht (122 kU/l). Zum Zeitpunkt dieser Abnahme war der Patient seit der Erstdiagnose Rezidiv-frei und hatte einen Steroidzyklus (kumulative Steroiddosis = 480 mg/m²) bei Erstdiagnose erhalten. Der Patient hatte ein SSNS und war Infrequent Relapser. Hinweise auf Atopie gab es nicht.

Der zweite Patient dieser Subgruppe (IgE bei Erstdiagnose 123 kU/l) hatte ebenfalls ca. 12 Monate nach Erstdiagnose eine erneute IgE-Wert-Bestimmung, diese war normwertig (39,5 kU/l). Dieser Patient hatte seit Erstdiagnose zwei Rezidive, zuletzt zwei Monate vor der letzten IgE-Bestimmung, und sprach jeweils gut auf Steroide an. Die kumulative Steroiddosis lässt sich nicht exakt angeben. Der Patient hatte ein SSNS und war Frequent Relapser.

Bei dem dritten Patienten dieser Subgruppe (IgE bei Erstdiagnose 1.626 kU/l) erfolgten mehrere Kontrollen des IgE-Wertes im Verlauf. Es zeigten sich sowohl nach ca. 4 Wochen (806 kU/l), als auch nach ca. 6 Monaten (254 kU/l) und nach ca. 12 Monaten (817 kU/l) weiterhin erhöhte IgE-Werte. Zwischen der Bestimmung des IgE-Wertes bei Erstdiagnose und nach ca. 4 Wochen war eine Pyrantel-Therapie bei Oxyuriasis begonnen worden. Der Patient hatte innerhalb des Zeitraums der Messung der vier IgE-Werte insgesamt 3 Rezidive. Zum Zeitpunkt des erneuten IgE-Anstiegs nach ca. 12 Monaten befand er sich in Remission

des NeS unter MMF-Therapie. Ein erneuter Parasitenbefall wurde zu keinem Zeitpunkt mehr angegeben. Die kumulative Steroiddosis betrug bei diesem Patienten zum Zeitpunkt der letzten IgE-Kontrolle ca. 12 Monate nach Erstdiagnose 4.060 mg/m². Dieser Patient hatte ein SDNS.

4.4 Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP vs. kein Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP

	Nachweis Sensibilisierung in ImmunoCAP (n=2)	Kein Nachweis Sensibilisierung in ImmunoCAP (n=1)	p-Wert
Form des NeS (%)			
<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 50,0% (n=1) <ul style="list-style-type: none"> ○ 100,0% (n=1) ○ 0,0% (n=0) ○ 0,0% (n=0) • 50,0% (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100,0% (n=1) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,0% (n=0) ○ 0,0% (n=0) ○ 100,0% (n=1) • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,386 ○ 0,157 ○ 1,0 ○ 0,157 • 0,386
Komplikationen (%)	50,0% (n=1)	0,0% (n=0)	0,386

Tabelle 4: Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP vs. kein Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP (n=3); NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom

Die Gruppe der Patienten, bei denen ein ImmunoCAP durchgeführt worden war und die Ergebnisse vorlagen, ließ sich nochmals aufteilen in eine Subgruppe mit Nachweis einer Sensibilisierung auf ein Allergen und eine Subgruppe ohne einen solchen Nachweis im ImmunoCAP. Diese zwei Subgruppen wurden ebenfalls auf ihre Verteilung und Häufung bei Form des NeS und Komplikationen geprüft. Für weitere Informationen siehe Tabelle 4.

Komplikationen traten bei einem der zwei Patienten mit Sensibilisierungsnachweis auf. Dieser Patient hatte eine Sinusvenenthrombose im Rahmen der Manifestation des NeS. Bei dem Patienten mit unauffälligem ImmunoCAP gab es keine Komplikation.

5. Diskussion

In den westlichen Industrienationen zeigte sich über die letzten Jahrzehnte ein stetig steigender Anteil von Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Nach Daten des RKI leiden 22,9% aller Mädchen und Jungen von 0-17 Jahre in Deutschland während ihrer Kindheit an einer atopischen Erkrankung.⁴⁰ Als mögliche Ursache für die stetig steigende Inzidenz von atopischen Erkrankungen bei Kindern- und Jugendlichen der westlichen Industrienationen wird seit Jahrzehnten die Hygienehypothese diskutiert.⁸³ Der Hygienehypothese zufolge haben Kleinkinder durch eine verstärkte Urbanisierung der Gesellschaft einen zunehmend reduzierten Mikrobiom-Kontakt, was wiederum förderlich für das Entstehen von Allergien sein soll.⁸⁴ Für das NeS sind in zahlreichen Studien Hinweise für gehäufte Komorbiditäten der beiden Erkrankungen gefunden worden. Hinsichtlich einer Relevanz für das Outcome von Patienten mit NeS und Atopie gibt es bisher keinen einheitlichen Konsens.^{71,72,73,74,75,79,80}

In der Gesamtpopulation dieser Arbeit (n=78) hatten 7,7% der Patienten eine Atopie (n=6). Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die anamnestisch nach einer Atopie gefragt wurden, gleicht der Anteil der Patienten mit Atopie mit 21,4% in etwa dem der Gesamtbevölkerung im Alter von 0-17 Jahren nach Angaben des RKI (22,9%).⁴⁰ Verglichen mit der Prävalenz von Atopie (64%) bei 277 Patienten mit NeS in einer Studie von Riar et al. Aus dem Jahr 2019, ist dies ein deutlich geringerer Anteil. Die Gesamtpopulation der Studie von Riar et al. war in etwa 3,5-mal so groß, wie die unserer Studie. Als Erklärung für diesen Unterschied in der Prävalenz von Atopie dient jedoch allein die Anzahl der beschriebenen Patienten nur unzureichend. Eine weitere mögliche Erklärung ist das unterschiedliche Studiendesign. In unserer Studie erfolgte die Erhebung der Daten rein retrospektiv anhand der Dokumente der Patientenakte (Arztbrief, Visitendokumentation etc.). Die Frage nach einer bekannten atopischen Diathese bei Manifestation eines NeS wurde beim Patientenkollektiv unserer Arbeit in 35,9% der Fälle gestellt. Die Studie von Riar et al. war als longitudinale Kohortenstudie angelegt und nutzte bei Studieneinschluss eine validierte und modifizierte Version des Fragebogens der ISAAC.⁷⁴ Der Faktor Atopie wurde in dieser Arbeit also gezielt erfragt und ist dadurch dementsprechend vollständiger abgebildet. Die Prävalenz der Atopie in unserer Kohorte hingegen erscheint unterschätzt.

Primärer Endpunkt dieser Arbeit war die Prüfung auf einen positiven Zusammenhang von Hinweisen auf Atopie, wie anamnestisch beschriebenen allergischen Symptomen oder eine bereits diagnostizierte Atopie, erhöhte serologische IgE-Werte oder ein positiver ImmunoCAP und einer erhöhten Rezidivrate oder vermehrten Steroidresistenz bei pädiatrischen Patienten mit NeS. In der Auswertung der Daten wurden isolierte IgE-

Erhöhungen und isoliert auffällige ImmunoCAPs ohne zusätzliche Hinweise auf Atopie in der Anamnese oder körperlichen Untersuchung gesondert auf die jeweiligen Endpunkte geprüft, da diese ohne die eindeutige Übereinstimmung der klinischen Angaben des Patienten und der Testergebnisse nicht die Diagnose einer Atopie zulassen.⁸⁵

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Rezidive (siehe Tabelle 2: Median in der Subgruppe mit Atopie: 5,5, Median in der Subgruppe ohne Atopie: 4; p-Wert 0,871). In dieser Frage kamen wir zum selben Erkenntnis wie die Gruppe von Riar et al., welche in ihrer Arbeit 2019 ebenfalls keine Assoziation von Atopie mit einer erhöhten Anzahl von Rezidiven bei pädiatrischen Patienten mit NeS aufzeigen konnten.⁷⁴ In der Subgruppe der Atopiker zeigte sich in unserer Arbeit bei den Patienten mit SSNS jedoch ein signifikant höherer Anteil von Frequent Relapsen (p-Wert = 0,046). In der Subgruppe mit Atopie lag der Anteil der Frequent Relapser bei SSNS bei 100% (n=3). Bei der Patientengruppe ohne Atopie lag er bei 41,2% (n=51). Die Aussagekraft dieser Daten ist durch die großen Unterschiede der Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen jedoch zu relativieren.

Eine positive Korrelation von Hinweisen auf Atopie und einer vermehrten Steroidresistenz bei pädiatrischen Patienten mit NeS ließ sich in dieser Arbeit nicht aufzeigen (siehe Tabelle 2). In der Subgruppe der Patienten mit Hinweisen für Atopie lag in 50,0% der Fälle ein SRNS vor (n=3), in der Gruppe der Patienten ohne Hinweis für Atopie bei 29,2% (n=21). Eine Signifikanz ließ sich für diesen Unterschied nicht feststellen (p-Wert = 0,288).

In der Verteilung der jeweiligen atopischen Erkrankungen bei unseren Patienten mit Atopie hätte man unter Berücksichtigung der Daten von Wei et al. von 2015 von einem höheren Anteil von Patienten mit atopischer Dermatitis ausgehen können. In der Arbeit von Wei et al. zeigte sich für pädiatrische Patienten mit NeS ein mehr als doppelt so hohes Risiko eine Atopische Dermatitis zu entwickeln als ein Asthma bronchiale oder eine allergische Rhinokonjunktivitis.⁷³ In unserer Analyse (siehe Tabelle 2) hatten die meisten Patienten mit Atopie ein Asthma bronchiale (83,3%), zwei Drittel der Patienten eine Atopische Dermatitis (66,7%) und die Hälfte der Patienten eine allergische Rhinokonjunktivitis (50,0%). Einschränkend ist die geringe Fallzahl von Patienten mit Atopie zu beachten (n=6).

Eine Korrelation von erhöhten IgE-Werten und einem schlechteren Ansprechen auf Steroide, so wie sie Hu et al. 1990 und Tain et al. 2003 beschrieben^{79,80}, ließ sich anhand unserer Daten nicht feststellen (siehe Tabelle 3). In der Patientengruppe mit erhöhten IgE-Werten gab es keinen Patienten mit SRNS, in der Gruppe mit normwertigem IgE hingegen zwei Patienten (p-Wert = 0,266). Zu berücksichtigen sind auch an dieser Stelle die sehr geringen Fallzahlen von pädiatrischen Patienten mit NeS und IgE-Bestimmung in unserer Arbeit.

Eine signifikante Häufung bei erhöhtem IgE im Serum zeigte sich in unserer Arbeit in der Gruppe der Patienten mit SSNS für das Steroidabhängige NeS (p -Wert = 0,025, siehe Tabelle 3). Auch hier ist die eher geringe Fallzahl beider Subgruppen zu berücksichtigen (sechs Patienten mit erhöhten IgE-Werten und elf Patienten mit normwertigen IgE-Werten). Keiner dieser Patienten gab jedoch Symptome einer Atopie an. Bei einem der sechs Patienten mit erhöhtem IgE-Wert und SDNS wurde kurz nach Manifestation des NeS und Bestimmung des erhöhten IgE-Wertes eine Oxyuriasis diagnostiziert. Bei diesem Patienten zeigten sich jedoch auch nach erfolgreicher Behandlung der Oxyuriasis im Verlauf weiter erhöhte IgE-Werte (siehe Kapitel 3.3). Zahlreiche Studien zeigten bereits signifikant erhöhte IL-13-Werte bei pädiatrischen Patienten mit NeS, insbesondere bei Patienten mit FRNS^{86,87,82}. Die gesteigerte IL-13-Produktion ist durch das Überwiegen der Th2-Zell-Immunantwort bei Patienten mit NeS zu erklären. IL-13 wiederum regt die B-Zellen zur Synthese und Ausschüttung von IgE-Antikörpern an.^{15,17} Eine IgE-Erhöhung bei Patienten mit NeS wäre demnach auch ohne das gleichzeitige Vorliegen einer Atopie plausibel.

Ein Erklärungsansatz für die, in unserer Studie gezeigte, signifikante Häufung von Fällen mit SDNS bei IgE-Erhöhung lässt sich ebenfalls mit Blick auf die biochemischen Grundlagen des NeS finden. Chan et al. fanden 2016 im Tierversuch Hinweise darauf, dass es über IL-13-Rezeptoren auf Podozyten zur direkten Organschädigung nach Aktivierung der überschießenden Th2-Zell-Immunantwort kommen kann.⁸¹ In unserer Studie wurde neben dem IgE-Wert im Serum kein IL-13-Wert erfasst. Eine Erhöhung von IL-13 ist bei erhöhtem IgE unter Berücksichtigung der Pathophysiologie des NeS jedoch anzunehmen (siehe Kapitel 1.1.4). Unter Annahme eines erhöhten IL-13-Niveaus bei NeS-Patienten mit erhöhtem IgE könnte man einen verstärkten Schaden an den Podozyten über IL-13-Rezeptoren erwarten, was eine erhöhte Therapieintensität im Sinne eines SDNS erklären könnte.

Eine Häufung von erhöhtem Gesamt-IgE bei NeS-Patienten mit MCGP, wie von Schulte-Wissermann 1979 beschrieben⁷⁵, zeigte sich in unserer Arbeit nicht. Da nur bei sieben Patienten mit Biopsie ein Gesamt-IgE bestimmt worden war, ist auch diese Aussage nur bedingt belastbar (siehe Tabelle 3).

Die Frage nach einem Einfluss der NeS-Therapie auf die IgE-Konzentration bei pädiatrischen Patienten mit NeS im Verlauf ist ein weiterer Endpunkt dieser Arbeit. Bei drei Patienten mit IgE-Erhöhung bei Manifestation des NeS wurden im Verlauf weitere IgE-Konzentrationen bestimmt (siehe 4.3). Keiner der drei Patienten litt zusätzlich unter einer atopischen Diathese. Der Verlauf der IgE-Konzentration, wie auch der klinische Verlauf und die medikamentöse Therapie waren bei den drei Patienten unterschiedlich. Zwei der drei Patienten hatten ein SSNS und sprachen jeweils auf Steroide sehr gut an. Bei dem ersten der beiden Patienten war der IgE-Wert auch Monate nach der Manifestation des NeS noch

erhöht, ohne dass dieser jemals ein Rezidiv erlitten hatte. Bei dem zweiten Patienten war das IgE zwei Monate nach dem letzten von zwei Rezidiven wieder normwertig. Der dritte Patient hatte ein SDNS und zeigte über den Verlauf eines Jahres erhöhte IgE-Werte. Zum Zeitpunkt der letzten IgE-Wert-Bestimmung befand sich der Patient nach seinem dritten Rezidiv innerhalb von drei Monaten und nach Start einer MMF-Therapie in Remission. Der IgE-Wert zu diesem Zeitpunkt war im Vergleich zum Vorbefund, sechs Monate zuvor, deutlich gestiegen.

Die geringe Fallzahl (n=3) und die unterschiedlichen Verläufe lassen keine eindeutige Beantwortung der Frage nach einem Einfluss der NeS-Therapie auf die IgE-Konzentration bei pädiatrischen Patienten mit NeS zu. Auch eine Korrelation der Höhe des IgE-Wertes mit klinischen Beschwerden eines NeS-Patienten lässt sich anhand unserer Daten nicht beschreiben. Anhand der Ergebnisse der Studie von Ni wären bei pädiatrischen Patienten mit NeS ohne Atopie in Remission normwertige IgE-Werte zu erwarten gewesen.¹⁷ Die drei Patienten unserer Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Bestimmung des IgE-Wertes nach ca. 12 Monaten alle in Remission, einen normwertigen IgE-Wert hatte jedoch nur einer von ihnen. Bei einem der beiden anderen Patienten wurde jedoch in der Anamnese nicht nach einer atopischen Diathese gefragt. Bei Ni et al. zeigte sich der IgE-Wert von Patienten mit NeS und Atopie in Remission weiterhin erhöht, aber rückläufig im Vergleich zum Befund während einer nephrotischen Phase.¹⁷

Insgesamt wurden bei den in dieser Arbeit erfassten Patienten nur sehr wenige ImmunoCAPs durchgeführt (n=6, siehe Tabelle 4). Da in drei Fällen nur von einem ImmunoCAP in der schriftlichen Dokumentation berichtet wurde, sich ein Ergebnis jedoch nicht in den Daten finden ließ, mussten wir davon ausgehen, dass diese drei ImmunoCAPs extern durchgeführt wurden. In der Auswertung konnten daher auch nur die drei ImmunoCAPs mit vorliegendem Ergebnis berücksichtigt werden. Alle drei ImmunoCAPs wurden bei Patienten ohne Atopie-Hinweis oder -/Diagnose durchgeführt. Eine Indikation ließ sich also, zumindest anhand der für diese Arbeit vorliegenden Daten, nicht erkennen. Hinsichtlich einer erhöhten Rezidivrate oder einer erhöhten Steroidresistenz bei positivem ImmunoCAP zeigte sich in unserer Arbeit keine Signifikanz. Durch die niedrige Fallzahl ergibt sich auch an dieser Stelle nur eine bedingt gültige Aussagekraft.

Abschließend soll an diesem Punkt die Frage beantwortet werden, ob anhand der hier erhobenen Daten, sowie der aktuellen Literatur, in Zukunft Teile der Leitlinien für Atopiediagnostik Bestandteil des Workups bei Erstdiagnose eines NeS im Kindesalter sein sollten.

Ein Zusammenhang von NeS und Atopie scheint anhand von Gemeinsamkeiten hinsichtlich Pathophysiologie^{17,82} und Therapie^{1,41,46,50}, sowie einer in zahlreichen Studien beschriebenen gehäuften Komorbidität^{71,72,73,74} wahrscheinlich. Keinen Konsens gibt es bisher in der Literatur hinsichtlich der Frage, ob die Komorbidität von NeS und Atopie auch von klinischer Relevanz ist. Die Arbeit von Riar et al.⁷⁴, wie auch unsere Studie, sahen keine Häufung von Rezidiven bei NeS-Patienten mit Atopie im Vergleich zu NeS-Patienten ohne Atopie (siehe Tabelle 2). Einen Benefit hinsichtlich einer Prognose für den weiteren Verlauf des NeS eines Patienten bringt die Kenntnis über eine etwaige Atopie-Komorbidität nach Stand der aktuellen Erkenntnisse nicht.

Dennoch ist die Differenzierung beider Krankheitsbilder im klinischen Alltag und ein Wissen um das gehäuft gemeinsame Auftreten von NeS und Atopie sehr wichtig. Anne M. Schijvens machte dies 2017 in ihrer Arbeit anhand des Beispiels eines Kindes mit Atopie und geschwollenen Augen deutlich. Das klinische Symptom geschwollener Augen, häufig Grund zur Erstvorstellung bei Manifestation eines NeS, kann bei gleichzeitig bekannter Atopie oder dem Verdacht auf eine solche leicht als Symptom der Atopie fehlgedeutet werden. Hier kann, so Schijvens, eine zielgerichtete Anamnese und insbesondere ein einfacher U-Stix zur genauen Differenzierung beitragen. Für den Patienten können somit durch eine schnelle und korrekte Diagnosestellung und die Zuführung der adäquaten Therapie Komplikationen verhindert und Leidensdruck verkürzt werden.⁸⁸

Bei Erstdiagnose eines NeS im Kindesalter ist es daher auch sinnvoll anamnestisch Hinweise auf eine atopische Diathese zu erfragen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit NeS auch an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises leidet, ist nach Literatur im Vergleich zu einem gesunden Kind deutlich erhöht.^{73,74} Analog zum Beispiel von Frau Schijvens sind bei einem Kind mit Diagnose eines NeS Hinweise auf eine Atopie konsequent zu verfolgen und bei Diagnose einer Erkrankung des atopischen Formenkreises diese gemäß der jeweiligen Atopie-Leitlinie zu behandeln.^{41,46,50} Eine Allergen-Identifikation mittels ImmunoCAP oder Pricktest (siehe 2.2.3) und die daraus abzuleitende Allergenkarrenz würden auch in diesem Fall für den Patienten Komplikationen verhindern und den Leidensdruck verkürzen. Um die Prävalenz von Atopie bei pädiatrischen Patienten mit NeS genauer zu erfassen, könnte die einmalige Durchführung eines, im Umfang angepassten, ISAAC-Fragenbogens, wie sie Riar et al. 2019 in ihrer Studie nutzten, eine Möglichkeit darstellen.⁷⁴

Eine Empfehlung für eine standardisierte IgE-Bestimmung im Workup der Manifestation eines NeS lässt sich anhand der aktuellen Datenlage nicht sicher aussprechen. Hinweise auf einen klinisch schwereren Verlauf des NeS bei IgE-Erhöhung wurden in der Literatur berichtet.^{79,80} In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Häufung für die Entwicklung

eines SDNS bei pädiatrischen NeS-Patienten mit IgE-Erhöhung. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch die einzuschränkende Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl von IgE-Bestimmungen in unserer Arbeit (siehe Tabelle 3). Die komplexen immunologischen Vorgänge der Pathophysiologie des NeS wurden in anderen Arbeiten, wie der von Ni¹⁷ oder Zheng⁸², aufbereitet. Die Erhöhung des IgE bei pädiatrischen Patienten mit NeS scheint demnach Teil der überwiegenden Th2-Zell-Immunantwort mit folgender Zytokinausschüttung zu sein.^{16,17} Warum es im Fall des NeS primär zur Th1-/Th2-Zell-Dysbalance kommt und ob an diesem Punkt ein gemeinsamer pathophysiologischer Ursprung des NeS mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises vorliegt, ist derweil nicht geklärt. Hinweise auf eine Allergen-spezifische Immunantwort, wie bei der atopischen Diathese, ließen sich für das NeS bisher nicht finden.⁷⁸ Zur Beurteilung, welcher Antikörper oder welches Zytokin im Rahmen der Th2-Immunantwort beim NeS sich am besten als Marker für ein zu erwartendes schlechteres Outcome oder für das Ansprechen auf eine Therapie des NeS eignet, bedarf es derweil weiterer Abklärung. In unserer Arbeit ließen sich, abgesehen von der Signifikanz für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines SDNS bei IgE-Erhöhung, keine Tendenzen im Verlauf eines NeS anhand der IgE-Konzentration erkennen.

Eine Überlegenheit gegenüber einem U-Stix zur Überprüfung des Therapieansprechens beim NeS gemäß NeS-Leitlinie¹, ist für die Bestimmung von IgE im Serum ebenfalls nicht ersichtlich. Auch wenn es in der Studie von Ni¹⁷ Hinweise auf eine Korrelation von IgE-Erhöhung und nephrotischer Phase bzw. IgE-Normalisierung in Remission bei pädiatrischen Patienten mit NeS ohne Atopie gab, überwiegen die Vorteile der Protein-Bestimmung im U-Stix aufgrund von Erfahrung und Erprobung in der Praxis¹, Verfügbarkeit für Familien außerhalb der Klinik und nicht zuletzt einer für das Kind weniger schmerzhaften Probengewinnung.

Um hinsichtlich einer generellen Empfehlung einer IgE-Bestimmung für das Workup bei Manifestation eines NeS im Kindesalter entscheiden zu können, bedarf es weiterer Forschung. Die Erfassung eines größeren Kollektivs, als es in unserer Studie oder in der Arbeit von Hu⁸⁰ der Fall ist, könnte hier hilfreich sein.

Abschließend lässt sich festhalten, dass zur Optimierung von Diagnostik und Behandlung des NeS im Kinder- und Jugendalter weitere Abklärung der immunologischen Pathophysiologie notwendig ist, um die Grundlage der Genese der Erkrankung und ihren Bezug zur Atopie zu verstehen. Eine allgemeine Verbindung von Atopie und NeS ist anhand der gehäuften Komorbidität, den Überschneidungen in den Bereichen der Pathophysiologie und der Therapie anzunehmen. Nach bisherigen Erkenntnissen teilen sich beide Erkrankungen einen immunopathologischen Signalweg über das Überwiegen einer Th-2-Zell-Immunantwort, der folgenden Ausschüttung von Th2-spezifischen Zytokinen, wie IL-4,

IL-5 und IL-13, welche unter anderem B-Zellen zu einer forcierten Ausschüttung von IgE anregen.^{17,18,20,22,23,61,62} Auch der durch Zytokine, wie IL-13, direkt ausgelöste Endorganschaden wird sowohl bei Erkrankungen des atopischen Formenkreises, als auch beim NeS im Kinder- und Jugendalter beschrieben.^{63,64,81} Ob NeS und Atopie daher im Grunde verschiedene Ausprägungen einer grundlegenden Erkrankung darstellen, kann auf Basis der aktuellen Datenlage noch nicht beantwortet werden. Bei den Erkrankungen des atopischen Formenkreises darf die Frage nach der Auslösung der verstärkten Th2-Zell-Immunantwort über die Präsentation eines Antigens als geklärt gelten.^{37,41,46,50} Für die verstärkte Th2-Zell-Immunantwort beim NeS ist diese Frage noch offen. Hier bedarf die Diskussion hinsichtlich eines möglichen kausalen Zusammenhanges von NeS und Atopie weiterer Forschung.

Unsere Studie konnte hinsichtlich einer erhöhten Morbidität bei Atopie und NeS im Kinder- und Jugendalter keine Hinweise liefern. In ihrer Aussagekraft sind die Daten unserer Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit NeS und Atopie in der Gesamtkohorte, sowie derer mit IgE-Bestimmung, jedoch deutlich limitiert und können über eine Deskription nicht hinausgehen. Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse sowie die Berechnung von Signifikanzen ist bei diesen niedrigen Zahlen diskussionswürdig, trägt aber zur Vollständigkeit der Arbeit bei, indem sie ein Abbild der klinischen Realität in einem Zentrum liefert. Der Wert der Arbeit liegt daher weniger in ihrem Beitrag für die allgemeine Diskussion, als in der Erhebung eines Status quo, dessen Einordnung in den aktuellen Wissensstand und der Schlussfolgerung, der Atopie zukünftig zumindest anamnestisch bei Kindern mit NeS Rechnung zu tragen.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. AWMF Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie AWMF Register-Nr. 166-001, 6/2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001k_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2020-09.pdf (Zuletzt abgerufen am 30.11.2021)
- ² Benz MR, Kemper MJ. Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; **163**: 310-322.
- ³ Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Neasden P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 543-556.
- ⁴ Benz MR, Ehren R, Tönshoff B, Weber LT. Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2019; **167**: 488-499.
- ⁵ Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, *et al.* High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Clin Exp Nephrol* 2017; **21(4)**: 651-657.
- ⁶ Fischer R, Franke I, Gahr M, *et al.* ESPED – Jahresbericht 2006. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland. 2007. https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/43045/0/b5b155c936d4c1b471b7490e1bf1b3af2e301bd1/Jahresbericht_2006.pdf (Zuletzt abgerufen am 15.12.2021)
- ⁷ Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; **57**: 544-548.
- ⁸ Gbadegesin RA, Adeyemo A, Webb NJ, *et al.* HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive- nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; **94**: 884-890.
- ⁹ Lin CY, Hsu HC. Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 1986; **42**: 110-115.
- ¹⁰ Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiologie and management. *Pediatr Int Child Health* 2019; **37**: 248-258.

- ¹¹ Zhang L, Dai Y, Peng W, *et al.* Genome-wide analysis of histone H3 lysine 4 trimethylation in peripheral blood mononuclear cells of minimal change nephrotic syndrome patients. *Am J Nephrol* 2009; **30**: 505-51342.
- ¹² 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**: 212-217.
- ¹³ Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol* 2015; **25**: 370-377.
- ¹⁴ Veissi S, Smeets B, van den Heuvel LP, Schreuder MF, Jansen J. Nephrotic syndrome in a dish: recent developments in modeling in vitro. *Pediatric Nephrology* 2020; **35**: 1363-1372.
- ¹⁵ Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; **392(10141)**: 61-74.
- ¹⁶ Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, *et al.* Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010; **14(6)**: 578-83.
- ¹⁷ Ni FF, Liu GL, Jia SL, *et al.* Function of miR-24 and miR-27 in Pediatric Patients With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2021; **9**: 651544.
- ¹⁸ Pua HH, Steiner DF, Patel S, Gonzalez JR, Ortiz-Carpena JF, Kageyama R. MicroRNAs 24 and 27 suppress allergic inflammation and target a network of regulators of T helper 2 cell-associated cytokine production. *Immunity* 2016; **44**: 821-32.
- ¹⁹ Zhang S, Audard V, Fan Q, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol* 2011; **169**: 94-106.
- ²⁰ Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implications of serum TNF-beta and IL-13 in the treatment response of childhood nephrotic syndrome. *Cytokine* 2003; **21(3)**: 155-9.
- ²¹ Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, *et al.* The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; **24(9)**: 1683-90.
- ²² Dong C. Diversification of t-helper-cell lineages: Finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 329-33.
- ²³ Dong C. Th17 cells in development: An updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**: 337-48.
- ²⁴ Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, Serafinelli J, Emma F, Vivarelli M. B cell phenotype in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; **34**: 177-181.

- ²⁵ Fornoni A, Sageshima J, Wei C, *et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; **3(85)**: 85ra46.
- ²⁶ Clement LC, Avila-Casado C, Mace C, *et al.* Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; **17**: 117-122.
- ²⁷ Ling C, Liu X, Shen Y, *et al.* Urinary CD80 excretion is a predictor of good outcome in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; **33(7)**: 1183-1187.
- ²⁸ Yu CC, Fornoni A, Weins A, *et al.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2416-2423.
- ²⁹ Sahali D, Sendeyo K, Mangier M, *et al.* Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. *Semin Immunopathol* 2014; **36**: 421-429.
- ³⁰ 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**: e024882.
- ³¹ Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015(3)**: CD001533.
- ³² 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.
- ³³ Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, Prasad R, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2537-2541.
- ³⁴ Neuhaus TJ, Langlois V, Licht C. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome- an underappreciated complication of a standard treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2397-2399.
- ³⁵ Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010; **14**: 457-462.
- ³⁶ Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, *et al.* Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EACCI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; **56**: 813-824.

- ³⁷ Kabesch M. Genetik von Asthma bronchiale und Atopie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; **152**: 1202-1210.
- ³⁸ Ring J, Darsow U. Atopie und atopisches Ekzem. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M, eds. *Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005; 377-395.
- ³⁹ Asher MI, Montefort S, Björkstén B, *et al.* ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; **368(9537)**: 733-43.
- ⁴⁰ Robert Koch Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KiGGS- Kinder- und Jugendgesundheitsstudie, Welle 1. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_welle1.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 09.07.2021)
- ⁴¹ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung, 4. Auflage, 2020, Version 1. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002I_S3_Asthma_2020-09.pdf (Zuletzt abgerufen am 04.12.2020)
- ⁴² Robert Koch-Institut (RKI). KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. *Journal of health monitoring* 2018(1). https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 30.11.2021)
- ⁴³ Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. <http://ginasthma.org/download/317> (Zuletzt abgerufen am 30.11.2021)
- ⁴⁴ Bundesärztekammer, Bundesvereinigung Kassenärztliche, Fachgesellschaften AdWM. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Kurzfassung. 2013, 2. Auflage(5). <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/archiv/pdf/asthma-2aufl-vers5-kurz.pdf> (Zuletzt abgerufen am 30.11.2021)
- ⁴⁵ von Kries R, Reinehr T. Adipositas. In: Schlack HG, Thyen U, von Kries R, Hrsg. *Sozialpädiatrie*. 1. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009: 235-42.
- ⁴⁶ Bachert C, Borchard U, Wedi B, *et al.* Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2003; **12**: 182–94.

- ⁴⁷ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108(5 Suppl)**: 147–334.
- ⁴⁸ Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108(Suppl 1)**: 9–15.
- ⁴⁹ Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007; **50**: 701-10.
- ⁵⁰ Heratizadeh A et Leitliniengruppe. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 04.12.2020)
- ⁵¹ Williams HC, Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC: Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000: 41-59.
- ⁵² Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al.* Multicenter Allergy Study G. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 925-31.
- ⁵³ Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. In: Rajka G: Essential aspects of atopic dermatitis. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1989: 4-55.
- ⁵⁴ Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm-Venerol* 2006; **86**: 99-109.
- ⁵⁵ Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; **10(5)**: 463-68.
- ⁵⁶ Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012; **67**: 1475-82.
- ⁵⁷ Ring J, Mohrenschlager M, Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2012; **96**: 24-9.
- ⁵⁸ Leung DYM. New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Allergol Int* 2013; **62(2)**: 151-61.
- ⁵⁹ Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food Allergy and Atopic Dermatitis: How Are They Connected? *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; **11**: 284-91.

- ⁶⁰ Werfel T. The Role of Leukocytes, Keratinocytes, and Allergen-Specific IgE in the Development of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; **129**: 1878-91.
- ⁶¹ Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; **50**: 975-91.
- ⁶² Wongratanacheewin S. Update of cytokines and genes in asthma and allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; **32**: 275.
- ⁶³ Laoukili J, Perret E, Willems T, *et al.* IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 2001; **108**: 1817-24.
- ⁶⁴ Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GM. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; **170**: 122-31.
- ⁶⁵ Jiang XG, Yang XD, Lv Z, Zhuang PH. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma. *J Asthma* 2018; **55**: 111-8.
- ⁶⁶ Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 1344-54.
- ⁶⁷ Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; **75(6 Pt 2)**: 543–625.
- ⁶⁸ Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, KC. *et al.* The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; **3(1)**: 3.
- ⁶⁹ Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; **151(4)**: 343–345.
- ⁷⁰ Fischer PJ. Wie werden Allergien diagnostiziert? *Paed All* 2016; 30-32.
- ⁷¹ Wei CC, Tsai JD, Lin CL, Shen TC, Li TC, Chung CJ. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr Nephrol* 2014; **29(11)**: 2157-63.
- ⁷² 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.

- ⁷³ Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidermiol* 2015; **25(5)**: 370-7.
- ⁷⁴ Riar SS, Banh THM, Borges K, *et al.* Prevalence of Asthma and Allergies and Risk of Relapse in Childhood Nephrotic Syndrome: Insight into Nephrotic Syndrome Cohort. *J Pediatr* 2019; **208**: 251-7.
- ⁷⁵ Schulte-Wissermann H, Gortz W, Straub E. IgE in patients with glomerulonephritis and minimal-change nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1979; **131**: 105-111.
- ⁷⁶ Hardwicke J, Soothill JF, Squire JR, Holti G. Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity. *Lancet* 1959; **1**: 500-502.
- ⁷⁷ Laurent J, Lagrue G, Belghiti D, Noirot C, Hirbec G. Is house dust allergen a possible causal factor for relapses in lipid nephrosis? *Allergy* 1984; **39**: 231-236.
- ⁷⁸ Meadow SR, Sarsfield JK. Steroid-responsive and nephrotic syndrome and allergy: Clinical studies. *Arch Dis Child* 1981; **56**: 509-516.
- ⁷⁹ Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; **18(12)**: 1211-5.
- ⁸⁰ Hu JF, Liu YZ. Elevated serum IgE levels in children with nephrotic syndrome, a steroid-resistant sign? *Nephron* 1990; **54**: 275.
- ⁸¹ Chan CY, Ng KH, Chen J, *et al.* Novel role of Vav1-Rac1 pathway in actin cytoskeleton regulation in interleukin-13-induced minimal change-like nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2016; **130(24)**: 2317-27.
- ⁸² Zheng Y, Hou L, Wang XL, Zhao CG, Du Y. A review of nephrotic syndrome and atopic diseases in children. *Transl Androl Urol* 2021; **10(1)**: 475-482.
- ⁸³ Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14(5)**: 348-353.
- ⁸⁴ Ege MJ, Mayer M, Normand AC, *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; **364(8)**: 701-9.
- ⁸⁵ Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, *et al.* Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J Int* 2015; **24**: 256.
- ⁸⁶ Youssef DM, Elbehidy RM, El-Shal AS, Metwaly Sherief L. T helper 1 and T helper 2 cytokines in atopic children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2015; **9**: 298-305.

⁸⁷ Shalaby SA, Al-Edressi HM, El-Tarhouny SA, Fath El-Bab M, Zolaly MA. Type 1/type 2 cytokine serum levels and role of interleukin-18 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Arab J Nephrol Transplant* 2013; **6**: 83-8.

⁸⁸ Schijvens AM, Dorresteijn EM, Van Hest M, *et al.* Denk aan nefrotisch syndroom bij kind met atopie en dikke ogen. *Huisarts Wet* 2017; **60(6)**: 370-2.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

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

Abb.1: Remissionserhaltende Therapie bei häufigen Rezidiven eines SSNS und/oder Steroidabhängigkeit ¹

Langzeittherapie	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6	
		ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA ² oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	zusätzlich zu Stufe 5 Anti-IgE-Antikörper ² oder Anti-IL-4-R-Antikörper ² oder Anti-IL-5-Antikörper ²	
		<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹		<i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA ²		<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)	
	Bedarfstherapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
		<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					
		Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten					
	Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)						
	Überweisungsindikationen: Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (↑↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑↑)						

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Abb.2: Medikamentöses Stufenschema Asthma bronchiale Kinder und Jugendliche ⁴¹

7.2 Tabellenverzeichnis

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=78)
Geschlecht männlich (%)	64,1% (n=50)
Alter bei Erstdiagnose Median (Jahre)	4 (Min 1; Max 16)
Form des NeS (%) <ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 69,2% (n=54) <ul style="list-style-type: none"> ○ 25,9% (n=14) ○ 44,5% (n=24) ○ 29,6% (n=16) • 30,8% (n=24)
Biopsie (%) <ul style="list-style-type: none"> • FSGS (%) • MCGP (%) • IgAN (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=10) • 81,7% (n=49) • 1,7% (n=1)
Komplikationen bei Manifestation NeS (%) <ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen • Sinusvenenthrombose 	<ul style="list-style-type: none"> • 9,0% (n=7) • 6,4% (n=5) • 2,6% (n=2)
Kreatinin Median bei Erstdiagnose (mg/dl)	0,33 (Min 0,16; Max 1,64)
GFR Mittelwert bei Erstdiagnose (ml/min)	134,36 ± 41,95
Cystatin C Median bei Erstdiagnose (mg/l)	1,05 (Min 0,71; Max 2,20)
Atopie Gesamtpopulation (%)	7,7% (n=6)
Frage nach Atopie bei Erstdiagnose (%) <ul style="list-style-type: none"> • Davon Atopie positiv 	<ul style="list-style-type: none"> • 35,9% (n=28) • 21,4% (n=6)

Bestimmung IgE bei Erstdiagnose (%)	21,8% (n=17)
Bestimmung IgA bei Erstdiagnose (%)	24,4% (n=19)
ImmunoCAP vorhanden (%)	7,7% (n=6)
<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse vorliegend 	<ul style="list-style-type: none"> • 3,85% (n=3)
Anzahl der Rezidive	4 (Min 0; Max 18)

Tabelle 1: Gesamtpopulation (n=78); Min= Minimum, Max= Maximum, NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=78)	
Geschlecht männlich (%)	64,1% (n=50)	
Alter bei Erstdiagnose Median (Jahre)	4 (Min 1; Max 16)	
Form des NeS (%)	<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 69,2% (n=54) <ul style="list-style-type: none"> ○ 25,9% (n=14) ○ 44,5% (n=24) ○ 29,6% (n=16) • 30,8% (n=24)
Biopsie (%)	76,9% (n=60)	
<ul style="list-style-type: none"> • FSGS (%) • MCGP (%) • IgAN (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=10) • 81,7% (n=49) • 1,7% (n=1) 	
Komplikationen bei Manifestation NeS (%)	9,0% (n=7)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen • Sinusvenenthrombose 	<ul style="list-style-type: none"> • 6,4% (n=5) • 2,6% (n=2) 	
Kreatinin Median bei Erstdiagnose (mg/dl)	0,33 (Min 0,16; Max 1,64)	

GFR Mittelwert bei Erstdiagnose (ml/min)	134,36 ± 41,95
Cystatin C Median bei Erstdiagnose (mg/l)	1,05 (Min 0,71; Max 2,20)
Atopie Gesamtpopulation (%)	7,7% (n=6)
Frage nach Atopie bei Erstdiagnose (%) <ul style="list-style-type: none"> Davon Atopie positiv 	35,9% (n=28) <ul style="list-style-type: none"> 21,4% (n=6)
Bestimmung IgE bei Erstdiagnose (%)	21,8% (n=17)
Bestimmung IgA bei Erstdiagnose (%)	24,4% (n=19)
ImmunoCAP vorhanden (%) <ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse vorliegend 	7,7% (n=6) <ul style="list-style-type: none"> 3,85% (n=3)
Anzahl der Rezidive	4 (Min 0; Max 18)

Tabelle 1: Gesamtpopulation (n=78); Min= Minimum, Max= Maximum, NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

	Atopie (n=6)	Keine Atopie (n=72)	p-Wert
Geschlecht männlich (%)	83,3 % (n=5)	62,5% (n=45)	0,307
Alter bei ED (Jahre)	9,3 ± 5,5	4,9 ± 3,6	0,111
	9,0 (Min 3; Max 16)	4,0 (Min 1; Max 15)	

<p>Form des NeS (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 50,0% (n=3) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,0% (n=0) ○ 100,0% (n=3) ○ 0,0% (n=0) • 50,0% (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 70,8% (n=51) <ul style="list-style-type: none"> ○ 27,5% (n=14) ○ 41,2% (n=21) ○ 31,4% (n=16) • 29,2% (n=21) 	<p>0,288</p> <p>0,292</p> <p>0,046</p> <p>0,247</p> <p>0,288</p>
<p>Biopsie (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FSGS (%) • MCGP (%) • IgAN (%) 	<p>100,0% (n=6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=1) • 83,3% (n=5) • 0,0% (n=0) 	<p>75,0% (n=54)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,7% (n=9) • 81,5% (n=44) • 1,9% (n=1) 	<p>0,163</p> <p>0,945</p>
<p>Komplikationen (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen • Sinusvenenthrombose 	<p>0,0 % (n=0)</p>	<p>9,7% (n=7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 71,4% (n=5) • 28,6% (n=2) 	<p>0,423</p>
<p>Kreatinin bei Erstdiagnose (mg/dl)</p>	<p>0,55 ± 0,37</p>	<p>0,33</p> <p>(Min 0,16; Max 1,64)</p>	<p>0,234</p>
<p>GFR bei Erstdiagnose (ml/min)</p>	<p>125,17 ± 43,76</p>	<p>135,14 ± 42,03</p>	<p>0,580</p>
<p>Cystatin C bei Erstdiagnose (mg/l)</p>	<p>1,3 (Min 1,0; Max 1,69)</p>	<p>0,93 (Min 0,71; Max 2,2)</p>	<p>0,318</p>
<p>Bestimmung IgE bei Erstdiagnose (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung IgE >90 kU/l (%) 	<p>16,7% (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<p>22,2% (n=16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37,5% (n=6) 	<p>0,905</p>
<p>Bestimmung IgA bei Erstdiagnose (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung IgA >2,3 g/l (%) 	<p>33,3% (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<p>23,6% (n=17)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<p>0,799</p>
<p>ImmunoCAP vorhanden (%)</p>	<p>0,0% (n=0)</p>	<p>4,2% (n=3)</p>	<p>0,950</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilisierung im ImmunoCAP nachweisbar (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 66,6% (n=2) 	
Asthma Bronchiale	83,3% (n=5)	0% (n=0)	
Rhinokonjunktivits (%)	50,0% (n=3)	0% (n=0)	
Atopische Dermatitis (%)	66,7% (n=4)	0% (n=0)	
Positive Familienanamnese für Atopie (%)	33,3% (n=3)	0% (n=0)	
Atopische Therapie bei Erstdiagnose (%)	83,3 % (n=5)	0% (n=0)	
Anzahl der Rezidive pro Patient	5,5 (Min 0; Max 18)	4 (Min 0; Max 17)	0,871

Tabelle 2: Vergleich Atopie vs. Keine Atopie (n=78); ED= Erstdiagnose, Min= Minimum, Max= Maximum, NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

	IgE> 90 kU/l (n=6)	IgE <90 kU/l (n=11)	p-Wert
Form des NeS (%)			
<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 100,0% (n=6) <ul style="list-style-type: none"> ○ 16,7% (n=1) ○ 16,7% (n=1) ○ 66,7% (n=4) • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 81,8% (n=9) <ul style="list-style-type: none"> ○ 66,7% (n=6) ○ 22,2% (n=2) ○ 11,1% (n=1) • 18,2% (n=2) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,266 <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,057 ○ 0,792 ○ 0,025 • 0,266
Komplikationen bei Manifestation(%)	0% (n=0)	18,2% (n=2)	0,266

Anzahl der Rezidive	0 (Min 0; Max 8)	4 (Min 0; Max 11)	0,112
MCGP	50,0% (n=3)	27,3% (n=3)	0,350
FSGS	0% (n=0)	9,1% (n=1)	
Nicht bestimmt	50,0% (n=3)	63,4% (n=7)	

Tabelle 3: IgE-Erhöhung vs. Normwertiges IgE (n=17); NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, Min= Minimum, Max= Maximum, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie

	Nachweis Sensibilisierung in ImmunoCAP (n=2)	Kein Nachweis Sensibilisierung in ImmunoCAP (n=1)	p-Wert
Form des NeS (%)			
<ul style="list-style-type: none"> • SSNS <ul style="list-style-type: none"> ○ Infrequent Relapser ○ Frequent Relapser ○ Steroidabhängiges NeS • SRNS 	<ul style="list-style-type: none"> • 50,0% (n=1) <ul style="list-style-type: none"> ○ 100,0% (n=1) ○ 0,0% (n=0) ○ 0,0% (n=0) • 50,0% (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100,0% (n=1) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,0% (n=0) ○ 0,0% (n=0) ○ 100,0% (n=1) • 0,0% (n=0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,386 ○ 0,157 ○ 1,0 ○ 0,157 • 0,386
Komplikationen (%)	50,0% (n=1)	0,0% (n=0)	0,386

Tabelle 4: Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP vs. kein Nachweis einer Sensibilisierung im ImmunoCAP (n=3); NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom

7.3 Übersicht der erhobenen Parameter

Alter bei Erstmanifestation des NeS (in Jahren)
Geschlecht
SSNS?
SRNS?
Biopsie (falls ja: zu welchem Zeitpunkt)?
Ergebnis Biopsie: FSGS? MCGP? IgAN?
Komplikationen während der Erstmanifestation?
Anzahl der Rezidive
Infrequent Relapser?
Frequent Relapser?
SDNS?
Kreatinin bei Erstvorstellung (mg/dl)
GFR nach Schwartz <i>et al.</i> Bedside (ml/min/1,73m ²)
Cystatin C (mg/ml)
IgE bei Erstkontakt (IU/ml)
falls IgE bei Erstkontakt bestimmt: IgE nach 4-6 Wochen (IU/ml)

falls IgE bei Erstkontakt bestimmt: IgE nach 12-14 Monaten (IU/ml)
ImmunoCAP (sx1/fx5)
<ul style="list-style-type: none"> • Lischgras (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Roggen (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Birke (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Beifuß (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • HSM (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Katzenschuppen (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Hundeschuppen (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Cladosporium herbarum (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Hühnereiweiß (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Milcheiweiß (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Dorsch (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Weizenmehl (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Erdnuss (kU/ml)
<ul style="list-style-type: none"> • Sojabohne (kU/ml)
Anamnestisch Frage nach Atopie?
Atopie?
Atopisches Ekzem?
Rhinokonjunktivitis?
Athma bronchiale?

Atopie in der Familienanamnese?
Atopische Therapie bei Erstdiagnose
Atopische Therapie aktuell

Übersicht der erhobenen Parameter: NeS= Nephrotisches Syndrom, SSNS= Steroidsensibles nephrotisches Syndrom, SRNS= Steroidresistentes nephrotisches Syndrom, FSGS= Fokal Segmentale Glomerulosklerose, MCGP= Minimal-Change-Glomerulopathie, IgAN= IgA-Nephritis, SDNS= Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, HSM= Hausstaubmilbe