

# 利妥昔单抗在儿童原发性肾病综合征的应用新进展

李 建<sup>1</sup>, 颜嘉葳<sup>1</sup>, 刘运广<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>右江民族医学院研究生院, 广西 百色

<sup>2</sup>右江民族医学院附属医院, 广西 百色

Email: <sup>1</sup>lyg9226@163.com

收稿日期: 2021年6月21日; 录用日期: 2021年7月11日; 发布日期: 2021年7月26日

## 摘 要

原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童最常见的肾小球疾病,其发病与自身免疫有关,约25%的患者表现为频发复发或激素依赖、激素耐药,进而发展成难治性肾病综合征,以单独的糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗为主。利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种诱导B细胞溶解和凋亡的嵌合抗CD20单克隆抗体,能够预防或延缓儿童原发性肾病综合征患者的复发,延缓进入终末期肾病。近年来,已有多个病例回顾性研究和随机对照试验证实利妥昔单抗在治疗原发性肾病综合征的有效性和安全性,极大的改善了儿童原发性肾病综合征的预后。本文就RTX的作用机制、在儿童PNS临床应用疗效及不良反应进行综述。

## 关键词

肾病综合征, 儿童, 利妥昔单抗, 治疗

# New Progress in the Application of Rituximab in Children with Primary Nephrotic Syndrome

Jian Li<sup>1</sup>, Jiawei Yan<sup>1</sup>, Yunguang Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi

Email: <sup>1</sup>lyg9226@163.com

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2021; accepted: Jul. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

## Abstract

**Primary nephrotic syndrome (PNS) is the most common glomerular disease in children. Its onset is related to autoimmunity. Approximately 25% of patients show frequent relapses or hormone dependence and hormone resistance, and then develop into refractory nephrotic syndrome which is mainly treated with glucocorticoid alone or combined with immunosuppressive agents. Rituximab (RTX) is a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody that induces B cell lysis and apoptosis. It can prevent or delay the recurrence of children with primary nephrotic syndrome and delay the entry into end-stage renal disease. In recent years, retrospective studies and randomized controlled trials of multiple cases have confirmed the effectiveness and safety of rituximab in the treatment of primary nephrotic syndrome, which has greatly improved the prognosis of children with primary nephrotic syndrome. This article reviews the mechanism of action of RTX, its clinical efficacy and adverse reactions in Children PNS.**

## Keywords

**Nephrotic Syndrome, Children, Rituximab, Treatment**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性肾病综合征(PNS)是小儿最常见的泌尿系统疾病之一,原发于肾小球,以大量蛋白尿、低白蛋白血症、伴或不伴有水肿和高脂血症为临床表现的综合征,大约每10万名1~18岁的儿童中就有5名患病,不同种族之间存在显著差异[1]。PNS的发病机制尚不是十分明确,已经提出了基因突变、T和B淋巴细胞、全身循环因子(CPFs)以及足细胞和内皮细胞之间的旁分泌的参与[2]。从20世纪50年代开始,国内外学者都认为糖皮质激素是被用来治疗PNS的首选药物。临床上根据PNS对激素治疗的敏感性,已经将PNS分为激素敏感型肾病综合征(steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)、激素抵抗型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS),在SSNS患儿中,由于50%以上的患者表现为频繁复发型肾病综合征(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)或激素依赖型肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS),则SRNS、FRNS及SDNS一起被大家称为原发性难治性肾病综合征(idiopathic refractory nephrotic syndrome, IRNS),又由于IRNS常导致儿童终末期肾病,所以IRNS在临床上对于我们医生来说是一个比较难处理的问题。IRNS患儿通常需要服用大量糖皮质激素或者各种免疫抑制剂,如他克莫司、环孢素A、环磷酰胺和霉酚酸酯才能控制病情,一些患儿可能需要多靶点治疗,如联合类固醇激素、霉酚酸酯和钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)一起治疗,在过去10多年,已有许多研究报道利妥昔单抗在治疗复杂FRNS/SDNS和难治性SRNS有效性,成功地延缓肾病综合征向终末期肾病发展[3]。近年来,国内外关于RTX治疗FRNS/SDNS和SRNS显著疗效引起了研究者的广泛关注,RTX在患有各种肾脏疾病的儿童和成人中表现出显著的疗效。本文就RTX治疗儿童PNS的机制、临床应用疗效、不良反应等方面进行综述。

## 2. RTX治疗PNS的作用机制

RTX是由鼠抗CD20单克隆抗体2B8的轻链可变区和重链可变区与人K轻链和Y1重链恒定区结合

而成的一种嵌合鼠源性单克隆抗体，能够识别和表达于 B 细胞表面的 CD20 分子，使钙通道打开，通过信号转导途径和多种激酶级联反应的作用，诱导 B 细胞凋亡[4]。CD20 是大多数人类 B 淋巴细胞表达的抗原，由于 RTX 与 CD20 巧妙的特异性结合从而可抑制 CD20 介导的 B 细胞增殖和分化，最初该药物用于治疗非霍奇金淋巴瘤患者治疗循环抗体诱发的肾小球疾病，如特发性膜性肾病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎[5]。研究[6] [7] [8] [9]提示，B 细胞能够使 T 细胞活化，通过介导抗体非依赖性自身免疫损伤，并提供共刺激分子和细胞因子，在自身免疫性疾病中维持 T 细胞的激活。有研究[10]表明利妥昔单抗可抑制 B 细胞增殖并诱导 B 细胞凋亡，抑制 B 细胞与 T 细胞之间的相互作用，从而防止肾病综合征的复发。研究发现[11]，RTX 可诱导调节性 T 细胞数量、功能增加以及功能恢复。另外研究[12] [13]发现，RTX 通过足细胞表面的鞘磷脂磷酸二酯酶类 3b (Acid Sphingomyelinase-like Phosphodiesterase 3b, SMPDL-3b)结合，调节酸性髓磷脂酶(acid Sphingomyelinase, ASMase)的活性，抑制足细胞的凋亡以及防止肌动蛋白细胞骨架被破坏，同时 RTX 通过介导 SMPDL-3b/ASM 信号转导通路，调节 ASM 的 Th17 细胞抑制 IL-17 的产生，从而抑制炎症反应对足细胞的损伤，同时在肾移植时用 RTX 治疗局灶性节段性肾小球硬化(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)患者时，似乎是通过 SMPDL-3b-120 信号转导方式调节足细胞功能来防止 FSGS 复发。总之，RTX 可通过细胞免疫学机制及通过信号转导直接作用于足细胞的情况下，延缓肾病综合征的复发。

### 3. RTX 在 FRNS/SDNS 患儿中的临床应用

在 2012 年，RTX 被专家们列入改善全球肾病预后组织(KDIGO)指南，而且提出 RTX 能够用于激素和免疫抑制方案治疗后仍有频繁复发患儿，或对其他免疫抑制剂治疗有明显不良反应的患儿。Lijima [14]等人在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验提示，24 例患儿 RTX 组[375 mg/(m<sup>2</sup>·次)，每周一次，最大 500 mg/m<sup>2</sup>，持续 4 周]的中位无复发期为 267 天，明显长于 24 例安慰剂组的 101 天，RTX 组复发率及 1 年内所需的皮质类固醇量明显低于安慰剂组。在这项纵向的患者内对照研究中[15]发现抗 CD20mAb RTX 明显降低了 10 名儿童和 20 名成人 SDNS 或 FRNS 患者的复发频率，结果提示安全有效，同时在一年的观察期内，使用 RTX 的复发率比在 RTX 治疗前一年的复发率降低了约 3 倍左右，而且在 18 名从未接受任何治疗的患者身上，他们在使用 RTX 治疗后，肾病综合征再未复发。Van Horebeek [16]等在回顾性研究中报道的 9 例 SDNS 患儿，在接受 RTX 治疗[375 mg/(m<sup>2</sup>·次)，每周一次，1~5 次]，B 细胞耗竭中位数从 2.75 年，恢复时间 230 天，在停止或减少免疫抑制治疗的剂量的情况下，年复发率由 1.70 降低至 0.26，而且在没有严重不良事件的情况下，明显降低每年的复发率，并有助于减少其他免疫抑制剂药物的使用率。Basu 等[17]在 RTX 与他克莫司治疗 SDNS 的前瞻性随机对照临床试验表明 176 例儿童接受为期 12 个月的他克莫司联合强的松龙治疗或单疗程的 RTX [单次输注两剂 375 mg/(m<sup>2</sup>·次)]，RTX 治疗的 12 个月无复发生存率为 90.0%，高于他克莫司无复发生存率的 63.3%；同时表明，在患有 SDNS 的儿童中，初次使用利妥昔单抗可显著降低复发率，且在 12 月内维持 SDNS 的缓解的时间和最大限度地降低皮质类固醇激素的使用率比他克莫司更好。综上所述，RTX 治疗 FRNS/SDNS 是安全有效的，可以维持缓解，同时能够减少皮质类固醇激素和免疫抑制剂的用量，加快 B 细胞耗竭从而显著降低复发率，延长缓解期。

### 4. RTX 在 SRNS 患儿中的临床应用

Bagga [18]等首次报道 RTX 治疗 5 名难治性 SRNS 儿童，年龄为 2.8~16.0 岁，在接受 RTX 治疗后[375 mg/(m<sup>2</sup>·次)，每周一次，持续 4 周]，4 例完全缓解，1 例部分缓解，提示 RTX 治疗效果良好。Sinha [19]等人均给 4 次同种剂量的 RTX 治疗的 33 例 SRNS 患儿，研究表明在最后一次予 RTX 治疗后的 6 个月内，

9例患儿得到了完全缓解,7例得到了部分缓解,17例患儿在RTX治疗后无反应。然而Kamei [20]等描述了10名难治性SRNS患儿联合使用RTX、甲基泼尼松龙(MPT)和免疫抑制剂治疗后,其中6名患者接受了单剂RTX治疗,2名患者接受了两剂RTX治疗,2名患者接受了4剂RTX治疗,结果显示,7例完全缓解,1例部分缓解,2例无反应,而且有7例SRNS患儿在随访中,肾功能一直表现正常且无蛋白尿。Hosein [21]和他的同事设计一项研究,评估RTX治疗激素和环孢素耐药与SDNS和环孢素依赖儿童的疗效和安全性,在他们对43名对类固醇激素和环孢素耐药或SDNS和环孢素依赖的非先天性肾病综合征的儿童进行了利妥昔单抗静脉注射治疗( $375\text{ mg/m}^2/\text{wk}$ ,共4周),结果表明在患有SDNS和环孢素耐药的肾病综合征的23名患儿,8名完全缓解,3名部分缓解。Suyama等[22]在利妥昔单抗联合小剂量环孢素(RTX-Cyat)治疗5例激素耐药FSGS患儿的研究中表明,在2次RTX-Cyat治疗情况下,所有SRNS的FSGS患儿都得完全缓解,且所有患者在RTX-Cyat治疗3个月后停用强的松龙(PSL)治疗,同时在RTX-Cyat治疗后1个月,CD19阳性细胞数均降至 $<1\%$ ,所有患者都处于缓解期,缓解时间都维持在 $259.6 \pm 68.2\text{ d}$ 左右。综上所述,RTX对儿童SRNS有一定疗效,增加RTX治疗次数或RTX联合多靶点治疗,如MPT、PSL和免疫抑制剂,可能比单独利妥昔单抗更有效,由于以上样本量小,但仍需要进行大规模、多中心的前瞻性研究来评估这些方案的有效性和安全性。

## 5. RTX治疗儿童PNS的不良反应

RTX在儿童PNS治疗中,其安全性和耐受性是良好的,最常见的不良反应为输液反应,如腹痛、发热、呕吐、腹泻、支气管痉挛、皮疹、心动过速和高血压[23],由于输液反应通常在24小时内被发现,且症状轻,一般都可以通过减慢输液速度、暂停输液、使用类固醇激素及抗组胺药而得到缓解。Sun [24]等人在RTX治疗12名IRNS期间,3名患者出现皮疹,1名患者出现低血压,1名患者出现发烧,在降低滴速或使用类固醇后,这些不良反应很快就消失了。Bonanni等[25]人报道RTX治疗儿童PNS时,其早发和晚发的不良反应有中性粒细胞减少、关节炎、肺炎、感染以及RTX所致的肺相关肺损伤。Parmentier [26]等的前瞻性研究报道了RTX在治疗107例SDNS患儿中,有26例患儿出现低丙种球蛋白血症并发症,又有13例患儿同时出现感染,包括5例肺炎,1例暴发性病毒性心肌炎,1例病毒性脑膜炎,4例耳鼻喉炎,1例水痘和1例EBV感染。与Fujinaga [27]等人最近的一份研究,6名儿童中分别有2名和4名患者出现严重的中性粒细胞减少症和低丙种球蛋白血症的结论相似。RTX治疗儿童肾病综合征其它严重的不良反应,肺孢子虫肺炎[28]、免疫介导的溃疡性结肠炎[29]、肺纤维化[30]、致命的肺损伤综合征[31]等并发症。RTX的使用会产生不同的副作用,这些副作用的频率和严重程度是否取决于CD20抗体的药理学特性,还是取决于使用这些药物治疗的疾病的复杂性,仍需要我们在未来研究中去探究。

## 6. 总结与展望

RTX是诱导或延长PNS儿童临床缓解的一种有效的且未来前景好的治疗选择,并且RTX可以通过多种作用机制很好地发挥其临床治疗作用,这样可以有效缓解我们临床儿科医师和PNS患儿的治疗压力。现在有越来越多的证据表明,在患有SDNS、FRNS及SRNS的儿童中,RTX能在诱导长期缓解、减少皮质类固醇激素使用和副作用方面表现出有效性和安全性。RTX在治疗儿童PNS的疗效不同,是否与种族、RTX治疗方案、伴随治疗、RTX治疗时间、病理类型、地域差异及患儿本身异质性有关,仍需要多中心、前瞻性、大样本、长时间的临床随机和对照实验来证实。

有关未来重点研究方向有以下方面:(1)为儿童PNS建立更有效的RTX给药方案,关于RTX治疗PNS标准剂量、疗程及联合多靶点给药方案,并确定对不同病理类型的PNS最合适的给药方案而确定有效性和安全性。(2)测定缓解期和复发期PNS患儿的RTX药代动力学和药效学,因为这方面的研究目前

尚未在儿童中有过充分的研究。(3) 建立生物标志物, 预测儿童 PNS 患者对利妥昔单抗的长期反应, 可以在复发时与生物标志物恢复时, 在最佳时机内, 通过再次给药从而达到 PNS 的持续缓解, 并将多靶点药物使用频率降至最低。

## 参考文献

- [1] Bertelli, R., Bonanni, A., Di, D.A., *et al.* (2016) Regulatory T Cells and Minimal Change Nephropathy: In the Midst of a Complex Network. *Clinical & Experimental Immunology*, **183**, 166-174. <https://doi.org/10.1111/cei.12675>
- [2] Noone, D., Iijima, K. and Parekh, R. (2018) Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *The Lancet (London, England)*, **392**, 61-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1)
- [3] Kamei, K., *et al.* (2020) Rituximab Therapy for Refractory Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatric Nephrology*, **35**, 17-24. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4166-1>
- [4] Iijima, K., Sako, M., Kamei, K. and Nozu, K. (2018) Rituximab in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: Lessons from Clinical Trials. *Pediatric Nephrology*, **33**, 1449-1455. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3746-9>
- [5] Iijima, K., Sako, M. and Nozu, K. (2017) Rituximab for Nephrotic Syndrome in Children. *Clinical and Experimental Nephrology*, **21**, 193-202. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1313-5>
- [6] Liu, K. and Mohan, C. (2009) Altered B-Cell Signaling in Lupus. *Autoimmunity Reviews*, **8**, 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.048>
- [7] Chan, O.T., Hannum, L.G., Haberman, A.M., Madaio, M.P. and Shlomchik, M.J. (1999) A Novel Mouse with B Cells But Lacking Serum Antibody Reveals an Antibody-Independent Role for B Cells in Murine Lupus. *Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1639-1648. <https://doi.org/10.1084/jem.189.10.1639>
- [8] Sfikakis, P.P., Boletis, J.N., Lionaki, S., *et al.* (2005) Remission of Proliferative Lupus Nephritis Following B Cell Depletion Therapy Is Preceded by Down-Regulation of the T Cell Costimulatory Molecule CD40 Ligand: An Open-Label Trial. *Arthritis & Rheumatology*, **52**, 501-513. <https://doi.org/10.1002/art.20858>
- [9] Bugatti, S., Codullo, V., Caporali, R. and Montecucco, C. (2007) B Cells in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, **7**, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.02.017>
- [10] Maloney, D.G. (2001) Mechanism of Action of Rituximab. *Anticancer Drugs*, **12**, S1-S4.
- [11] Stasi, R., Cooper, N., Del Poeta, G., *et al.* (2008) Analysis of Regulatory T-Cell Changes in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Receiving B Cell-Depleting Therapy with Rituximab. *Blood*, **112**, 1147-1150. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129262>
- [12] Fornoni, A., Sageshima, J., Wei, C., Merscher-Gomez, S., Aguillon-Prada, R., Jauregui, A.N., *et al.* (2011) Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science Translational Medicine*, **3**, 85ra46. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002231>
- [13] Takahashi, Y., Ikezumi, Y. and Saitoh, A. (2017) Rituximab Protects Podocytes and Exerts Anti-528 Proteinuric Effects in Rat Adriamycin-Induced Nephropathy Independent of B-Lymphocytes. *Nephrology (Carlton)*, **22**, 49-57. <https://doi.org/10.1111/nep.12737>
- [14] Iijima, K., *et al.* (2014) Rituximab for Childhood-Onset, Complicated, Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **384**, 1273-1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9)
- [15] Ruggenenti, P., *et al.* (2014) Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 850-863. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>
- [16] Van Horebeek, I., *et al.* (2017) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: Experience of a Tertiary Center and Review of the Literature. *Acta Clinica Belgica*, **72**, 147-155. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1208955>
- [17] Basu, B., *et al.* (2018) Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *JAMA Pediatrics*, **172**, 757. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323>
- [18] Bagga, A., Moudgil, A. and Sinha, A. (2007) Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 2751-2752. <https://doi.org/10.1056/NEJMc063706>
- [19] Sinha, A., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 96-106. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu267>
- [20] Kamei, K., *et al.* (2014) Rituximab Treatment Combined with Methylprednisolone Pulse Therapy and Immunosuppressants for Childhood Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **29**, 1181-1187. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2765-z>

- 
- [21] Hoseini, R., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Steroid- and Cyclosporine-Resistant and Steroid- and Cyclosporine-Dependent Nephrotic Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **12**, 27-32.
- [22] Suyama, K., *et al.* (2016) Rituximab and Low-Dose Cyclosporine Combination Therapy for Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Pediatrics International*, **58**, 219-223. <https://doi.org/10.1111/ped.12804>
- [23] Prytuła, A., *et al.* (2010) Rituximab in Refractory Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **25**, 461-468. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1376-6>
- [24] Sun, L., *et al.* (2014) Efficacy of Rituximab Therapy in Children with Refractory Nephrotic Syndrome: A Prospective Observational Study in Shanghai. *World Journal of Pediatrics*, **10**, 59-63. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0453-5>
- [25] Bonanni, A., *et al.* (2018) Adverse Events Linked with the Use of Chimeric and Humanized Anti-CD20 Antibodies in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **84**, 1238-1249. <https://doi.org/10.1111/bcp.13548>
- [26] Parmentier, C., *et al.* (2020) Immunoglobulin Serum Levels in Rituximab-Treated Patients with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **35**, 455-462. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04398-1>
- [27] Fujinaga, S., *et al.* (2019) Long-Term Outcomes after Early Treatment with Rituximab for Japanese Children with Cyclosporine- and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **34**, 353-357. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4145-6>
- [28] Sato, M., *et al.* (2013) Atypical *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia with Multiple Nodular Granulomas after Rituximab for Refractory Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **28**, 145-149. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2286-6>
- [29] Ardelean, D.S., *et al.* (2010) Severe Ulcerative Colitis after Rituximab Therapy. *Pediatrics (Evanston)*, **126**, e243. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3395>
- [30] Chaumais, M., *et al.* (2009) Fatal Pulmonary Fibrosis after Rituximab Administration. *Pediatric Nephrology*, **24**, 1753-1755. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1195-9>
- [31] Grenda, R., Jarmużek, W., Rubik, J., Migdał, M. and Pronicki, M. (2015) Fatal Rituximab-Associated Lung Injury Syndrome in a Patient Treated with Rituximab for Recurrence of Post-Transplant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Transplantation*, **19**, E115-E120. <https://doi.org/10.1111/ptr.12481>