

Ein Update zu Pathogenese und Therapie

Immunglobulin-A-Nephropathie

Dr. med. Cédric Jäger^a, Dr. med. Nina Kononowa^b, PD Dr. med. Min Jeong Kim^a^a Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel, ^b Ärztezentrum Arlesheim-Dornach, Arlesheim

Die Immunglobulin-A-Nephropathie ist weltweit die häufigste primäre glomeruläre Erkrankung. Obwohl oft als harmlos angesehen, führt sie in 20–30% der Fälle zu einem terminalen Nierenversagen. Neue Erkenntnisse in den letzten Jahren haben viel zum besseren Verständnis der Pathogenese beigetragen. In therapeutischer Hinsicht wurden einheitliche Therapiestrategien angestrebt. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie veröffentlicht, die von grosser Bedeutung sind.

Einführung

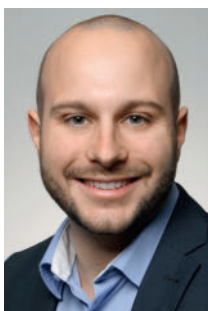
Obwohl die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) als häufigste primäre Glomerulonephritis (GN) bekannt ist, liegen keine genauen Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz vor, da eine erhebliche Anzahl der Patienten aufgrund der geringfügigen Symptomatik nicht biopsiert und so nicht diagnostiziert wird. Aus Autopsiedaten, «Stunde Null»-Transplantatbiopsien und Nierenbiopsieregistern geht jedoch hervor, dass die IgAN am häufigsten in Ostasien auftritt, gefolgt von europäischen Ländern [1]. So wird eine IgAN in Asien in 30–40% aller durchgeführten Nierenbiopsien nachgewiesen, gut doppelt so häufig wie in Europa (20%) und gut viermal häufiger als in den USA (10%) [2]. Ein Teil dieser Unterschiede lässt sich sicherlich durch eine unterschiedlich liberale Indikationsstellung zur Nierenbiopsie respektive durch uneinheitliche Screening-Methoden erklären [3]. Gemäss genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) korrelierte die Expression verschiedener «Risikogene» in unterschiedlichen Ethnizitäten gut mit den beobachteten Unterschieden in der Prävalenz, sodass ein Teil der Unterschiede sicherlich auch als genetisch bedingt erklärt werden kann [4].

Die IgAN kann grundsätzlich in jedem Alter auftreten, ist aber typischerweise eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, wobei in den europäischen Ländern Männer fast doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen [5]. Klinisch zeigt die IgAN ein sehr heterogenes Bild. Leitsymptom ist oft die Hämaturie. Dabei haben etwa 40–50% rezidivierende Episoden von Makrohämaturie, die typischerweise gleichzeitig oder innerhalb weniger Tage nach Infekten der oberen Luftwege auftreten können. Eine asymptomatische Mikrohämaturie

mit oder ohne Proteinurie kommt in etwa 35–40% der Fälle vor [1, 6]. Die restlichen Patienten präsentieren sich mit bereits manifesterter Niereninsuffizienz, abnormalen Urinbefunden und erhöhten Blutdruckwerten. Selten kann sich eine IgAN auch durch ein akut progredientes nephritisches oder nephrotisches Syndrom manifestieren. In den allermeisten Fällen handelt es sich bei der IgAN um eine primäre Erkrankung. Allerdings wurden Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose und mehrere autoimmune inflammatorische Krankheiten wie die Zöliakie mit einer sekundären Form einer IgAN assoziiert. Die kausale Assoziation ist jedoch schwierig nachzuweisen und in vielen Fällen kann es sich auch um eine Koinzidenz handeln, da eine «subklinische» IgAN in der «gesunden» Population nicht selten ist [7]. Eine aktive Suche nach einer sekundären Ursache wird daher bei Fehlen von klinischen Hinweisen nicht empfohlen.

Die definitive Diagnose einer IgAN kann weiterhin nur mit einer Nierenbiopsie gestellt werden, wobei der immunhistologische Nachweis von diffusen mesangialen IgA-Ablagerungen für die Diagnosestellung zwingend ist. Die lichtmikroskopischen Befunde können von minimalen mesangialen Veränderungen bis zu schwerer proliferativer Glomerulitis mit Halbmonden reichen (Abb. 1) [8].

Der Verlauf nach der Diagnosestellung ist sehr heterogen. Viele Patienten mit zufällig diagnostizierter respektive vermuteter IgAN haben einen benignen Verlauf. Bei Patienten mit minimaler Klinik wie Mikrohämaturie, leichter Proteinurie und normaler Nierenfunktion kann es sogar zu einer Spontanremission kommen. Bei 20–30% der Patienten kommt es jedoch zu einem terminalen Nierenversagen und ein weiterer relevanter



Cédric Jäger

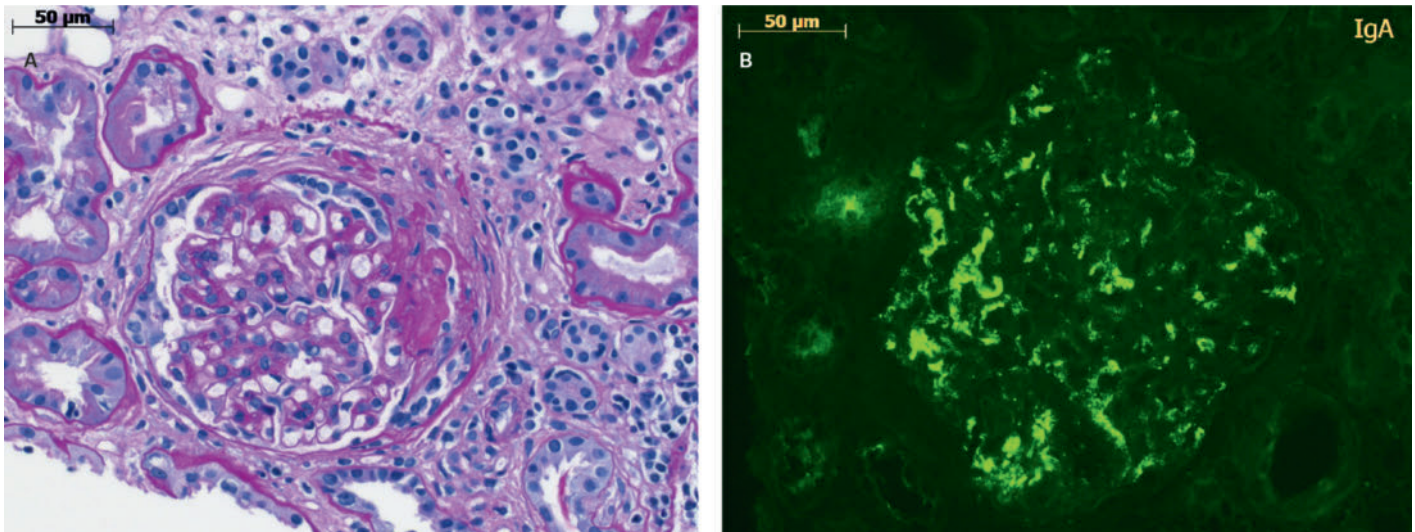


Abbildung 1: Immunoglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit **A)** mesangioproliferativer Glomerulonephritis (PAS-Färbung) und **B)** immunhistologisch mesangialen IgA-Ablagerungen (Immunfluoreszenz).

Anteil der Patienten entwickelt eine chronische Niereninsuffizienz, sodass eine effiziente Strategie zur Identifikation von Hochrisikopatienten dringend benötigt wird [1].

Die Forschungen auf dem Gebiet der IgAN haben in den letzten Jahren zu grossen Fortschritten geführt, insbesondere zum Verständnis der Pathogenese. Ebenfalls wurden bessere Strategien zur Prognosestellung und Therapie angestrebt. In diesem Review möchten wir die wichtigsten Fortschritte auf dem Gebiet der IgAN in den letzten Jahren zusammenfassen.

Das Multi-Hit-Pathogenesemodell

Eine der bemerkenswertesten Erkenntnisse in der Pathogenese der IgAN ist, dass es sich bei den glomerulär abgelagerten IgA um biochemisch veränderte IgA1-Moleküle handelt. IgA gehören zu den häufigsten Immunglobulinen des menschlichen Organismus. Dabei kommen zwei Subklassen vor: IgA1 und IgA2 [9]. Bei Patienten mit IgAN kommen sowohl im Serum als auch bei den glomerulären Immunkomplex-Ablagerungen vermehrt biochemisch veränderte IgA1-Moleküle vor [10, 11]. Das alleinige Vorkommen von veränderten IgA1 reicht jedoch nicht zur Ausbildung einer IgAN aus, da bei nicht betroffenen Verwandten von IgAN-Patienten erhöhte Serumkonzentrationen von solchen IgA1 nicht zur manifestierten Erkrankung führen [12]. So werden beim heute weitgehend akzeptierten Pathogenesemodell mehrere sogenannte «hits» postuliert, die zur Entstehung der Erkrankung benötigt werden [13, 14] (Abb. 2).

Beim ersten Hit werden IgA1-Moleküle mit «Glykosylierungsdefekt», die sogenannten galaktosedefizienten

IgA1 (Gd-IgA1), vermehrt gebildet. In der «hinge region» liegen aufgrund der fehlenden Galaktosebindung N-Acetylgalactosamine (GalNAc) frei [9]. Trotz mehrerer Hypothesen bleibt der Ursprung der Gd-IgA1 unklar, der genetische Einfluss ist jedoch sehr suggestiv, da die erhöhte Serumkonzentration von Gd-IgA1 auch bei nicht betroffenen Verwandten der Patienten nachgewiesen wird [12]. Beim zweiten Hit fungieren die freiliegenden GalNAc-Moleküle als Autoantigen zur Bildung von spezifischen IgG-Antikörpern [15]. Im nächsten Schritt (Hit 3) können die Gd-IgA1 und die Autoantikörper Immunkomplexe bilden [15]. Nicht nur IgG, sondern auch IgA1 sind reaktiv auf Epitope in der «hinge region» der Gd-IgA1 und bilden Immunkomplexe. Durch «mesangial trapping» und Affinität der Gd-IgA1 zur extrazellulären Matrix lagern sich die Immunkomplexe im Mesangium der Glomeruli ab. Welche Rezeptoren der Mesangialzellen die Immunkomplexe erkennen und binden, bleibt noch unklar; bisher wurden die Transferrinrezeptoren (CD71) als überzeugendste Kandidatenzellen angenommen [16]. Die Gd-IgA1 enthaltenden Immunkomplexe stimulieren Mesangialzellen, die dann verschiedene proinflammatorische, profibrotische und proliferative Mediatoren produzieren. Die Folgen sind mesangiale Proliferation, glomeruläre Inflammation und Schädigung der Podozyten und Tubuluszellen (Hit 4) [17].

Prognose

Der Krankheitsverlauf der IgAN ist sehr variabel, daher ist die Identifikation der Patienten mit erhöhtem Risiko für einen ungünstigen Verlauf von essentieller Bedeutung. Die konventionellen klinischen Parameter sind

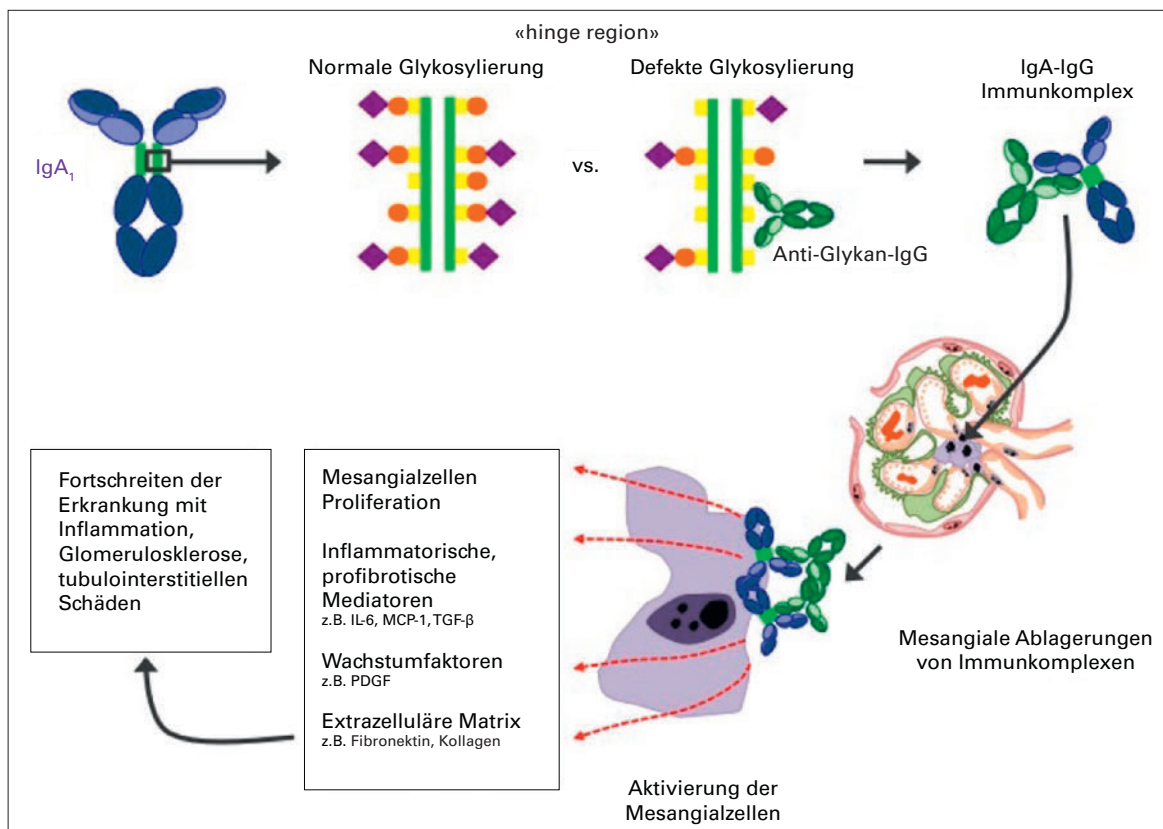


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Pathogenese der IgAN: Multi-Hit-Pathogenesemodell.

Hit 1: Vermehrte Bildung von galaktosedefizienten IgA1; **Hit 2:** Bildung von Anti-Glykan-Antikörpern; **Hit 3:** Bildung von Immunkomplexen mit Gd-IgA1 und Anti-Glykan-Antikörpern und glomeruläre Ablagerungen der Immunkomplexe; **Hit 4:** Aktivierung der Mesangialzellen und Inflammation in den Glomeruli.

nach wie vor unerlässlich. Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen jedoch weitere Verbesserungsmöglichkeiten der Prognoseabschätzung mittels histologischer Befunde und Biomarker auf.

Klinisch korrelieren vor allem das Ausmass der Proteinurie, das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion bei der Diagnosestellung mit einem schlechteren Outcome [18–22]. Obwohl die Proteinurie ein kontinuierlicher Risikofaktor zu sein scheint, zeigen Patienten mit Proteinurie >1 g pro Tag eine deutlich schnellere Progression mit Abnahme der Nierenfunktion [21, 22]. Diese Assoziation besteht sowohl für das Ausmass der Proteinurie bei Diagnosestellung wie auch im weiteren Verlauf, sodass sich die Reduktion der Proteinurie auf <1 g pro Tag prognostisch günstig auswirkt [19]. Adipositas und persistierender Nikotinkonsum gelten ebenfalls als ungünstige prognostische Prädiktoren [23, 24].

In den letzten Jahren wurde von Nephrologen und Nephrologen aus vier Kontinenten ein Klassifikationssystem der histologischen Befunde erarbeitet, um mittels Histologie die Prognoseabschätzung zu verbessern. Das System wurde erstmals 2009 als «Oxford Klassifikation» veröffentlicht [25, 26]. Die erfassten his-

tologischen Parameter sind mesangiale Hyperzellulärität (M), endokapilläre Proliferation (E), segmentale Glomerulosklerose (S) und tubuläre Atrophie respektive interstitielle Fibrose (T). Inzwischen konnte diese Klassifikation in mehreren Kohorten validiert werden [27–30]. Während der prädiktive Wert von T-Läsionen in mehreren Kohorten sehr konstant war, konnte der prädiktive Wert von M- und E-Läsionen nicht in allen Studien bestätigt werden. Aktuell ist die Rolle der MEST-Läsionen in der Therapieentscheidung nicht klar definiert. Zudem wurde die extrakapilläre Proliferation, der sogenannte Halbmond, in der MEST-Klassifikation nicht erfasst. Mehrere Studien zeigen jedoch, dass diese Läsion prognostisch von wichtiger Bedeutung ist [30]. Umso mehr sollte die Klassifikation zur Beschreibung der Histologie angewendet werden, damit das System in Zukunft verbessert werden kann. Ebenfalls in den Fokus gerückt sind Biomarker zur Prognoseabschätzung wie Gd-IgA1 und Anti-Glykan-Antikörper IgG. So konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Serumkonzentration von Gd-IgA1 sowie der Autoantikörper IgG oder IgA mit den schweren histologischen Befunden oder der Progression der Erkrankung korreliert [31–34]. Kürzlich wurde gezeigt, dass diese Biomar-

ker für das Rezidiv der IgAN nach einer Nierentransplantation ebenfalls prädiktiv sein können [35]. Bisher wird die Bestimmung dieser Biomarker nur in Forschungslabors durchgeführt, zudem sind die Bestimmungsmethoden nicht in allen Labors einheitlich. Bevor es zum Einsatz im klinischen Alltag kommt, werden zunächst eine Standardisierung der Bestimmung sowie Validierungsstudien benötigt.

In mehreren Kohorten wurde mit dem Einschluss von epidemiologischen, klinischen und histologischen Parametern Scoring-Systeme zur Prognoseabschätzung entwickelt, die im klinischen Alltag jedoch noch keine Anwendung finden [20, 21, 36, 37].

Therapie (Abb. 3)

Obwohl in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Prognose der IgAN gewonnen wurden, ist nach wie vor keine Pathogenese-spezifische Therapie verfügbar. Der grösste Fortschritt war jedoch die Veröffentlichung der ersten Therapieleitlinien der «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO) im Jahre 2012 [38]. Konkret wird empfohlen, bei Patienten mit Proteinurie über 0,5 g pro Tag eine supportive Therapie mit einem ACE-Hemmer (ACEH) oder einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) zu beginnen und die Dosis soweit aufzutitrieren, dass eine Proteinurie <1 g pro Tag und die optimale Blutdruckeinstellung erreicht werden. Das Blutdruckziel beträgt 130/80 mm Hg bei Patienten mit Proteinurie <1 g pro Tag und 125/75 mm Hg bei Proteinurie >1 g pro Tag. Wie bei den anderen Ursachen für chronische Niereninsuffizienz mit Proteinurie wird die Kombination eines ACEH mit einem ARB aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen nicht empfohlen [39, 40]. Neben der strikten Kontrolle der Blutdruckwerte und Proteinurie sollten die Patienten motiviert werden, das Rauchen zu sistieren und bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion anzustreben [23, 24].

Während der Wert der supportiven Therapie bei einer Proteinurie >1 g pro Tag unbestritten ist, bleibt es unklar, ob Patienten mit einer tieferen Proteinurie auch von einer antiproteinurischen Therapie profitieren. Da diese Patienten meist einen benignen Spontanverlauf haben, wird aktuell ein Einsatz von ACEH oder ARB nicht empfohlen. Ein regelmässiges Monitoring der Nierenfunktion sowie der Proteinurie ist jedoch empfohlen, da auch bei diesen Patienten das Risiko besteht, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [41].

Lässt sich die Proteinurie trotz ausgebauter supportiver Therapie mittels ACEH oder ARB nach 3–6 Monaten nicht auf <1 g pro Tag senken, empfiehlt die KDIGO bei einer eGFR von mehr als 50 ml/min/1,73 m² eine sechs-

monatige Steroidtherapie [42–44]. Eine 2012 publizierte Metaanalyse konnte zeigen, dass durch die zusätzliche Gabe von Steroiden signifikant weniger Patienten den renalen Endpunkt – definiert als Verdoppelung des Kreatinins, 50%iger Abfall der eGFR oder Entwicklung eines terminalen Nierenversagens – erreichten als ohne Einsatz von Steroiden [45]. Es kommt jedoch immer wieder Kritik an der Aussagekraft dieser Metaanalyse respektive der Einzelstudien auf, da die neun eingeschlossenen Studien sehr heterogen in Bezug auf die Art der Steroidtherapie, die Länge des Follow-up (6 Monate bis 10 Jahre) sowie die Kontrollgruppe (Plazebo, mit oder ohne ACEH) waren.

Aufgrund der Mängel der erwähnten Studien bleibt nach wie vor eine grosse Unsicherheit, wie Hochrisikopatienten – das heisst Patienten mit einer Proteinurie von >1 g pro Tag, einer arteriellen Hypertonie und einer eingeschränkten GFR – behandelt werden sollen. Umso mehr erstaunt es, dass Patienten mit einer eGFR von 30–50 ml/min/1,73 m² oft aus Studien ausgeschlossen wurden. Mit Spannung waren die Resultate der Ende 2015 publizierten STOP-IgAN-Studie erwartet worden [46]. Alle Patienten mit einer Proteinurie von 0,75–3,5 g pro Tag und einer eGFR von >30 ml/min/1,73 m² begannen eine sechsmonatige «Run-in»-Phase mit einem ACEH oder ARB (Zielblutdruck $<125/75$ mm Hg). Nach dieser Phase wurden Patienten mit einer Proteinurie von $>0,75$ g pro Tag in eine Gruppe mit immunsuppressiver Therapie (n = 82) und eine Kontrollgruppe (n = 80) mit weiterhin intensiver supportiver Therapie randomisiert. 55 Patienten in der Immunsuppressiongruppe hatten eine eGFR von >60 ml/min/1,73 m² und erhielten eine Steroidmonotherapie. 27 Patienten wiesen eine eGFR von 30–59 ml/min/1,73 m² auf und erhielten zuerst eine Kombination von Prednison und Cyclophosphamid für drei Monate, gefolgt von Azathioprin und Prednison bis zum Studienende nach drei Jahren. Zwar zeigten signifikant mehr Patienten in der immunsuppressiven Gruppe eine komplette Remission, definiert als Proteinurie $<0,2$ g pro Tag und eGFR-Verlust <5 ml/min am Ende der dreijährigen Studienphase, jedoch gab es insgesamt keinen Unterschied hinsichtlich der Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als eGFR-Verlust von mindestens 15 ml/min über drei Jahre. Die Resultate der STOP-IgAN-Studie sorgten für Erstaunen, da erwartet wurde, dass die Patienten in der Immunsuppressiongruppe besser abschneiden als Patienten mit rein supportiver Therapie. Es wurde jedoch bemängelt, dass aufgrund des Einschlusskriteriums einer Proteinurie von $>0,75$ g pro Tag etliche Patienten mit einer Proteinurie von <1 g pro Tag ausgeschlossen wurden. Da diese Patienten in aller Regel ein niedriges Risiko für eine weitere Progression der Er-

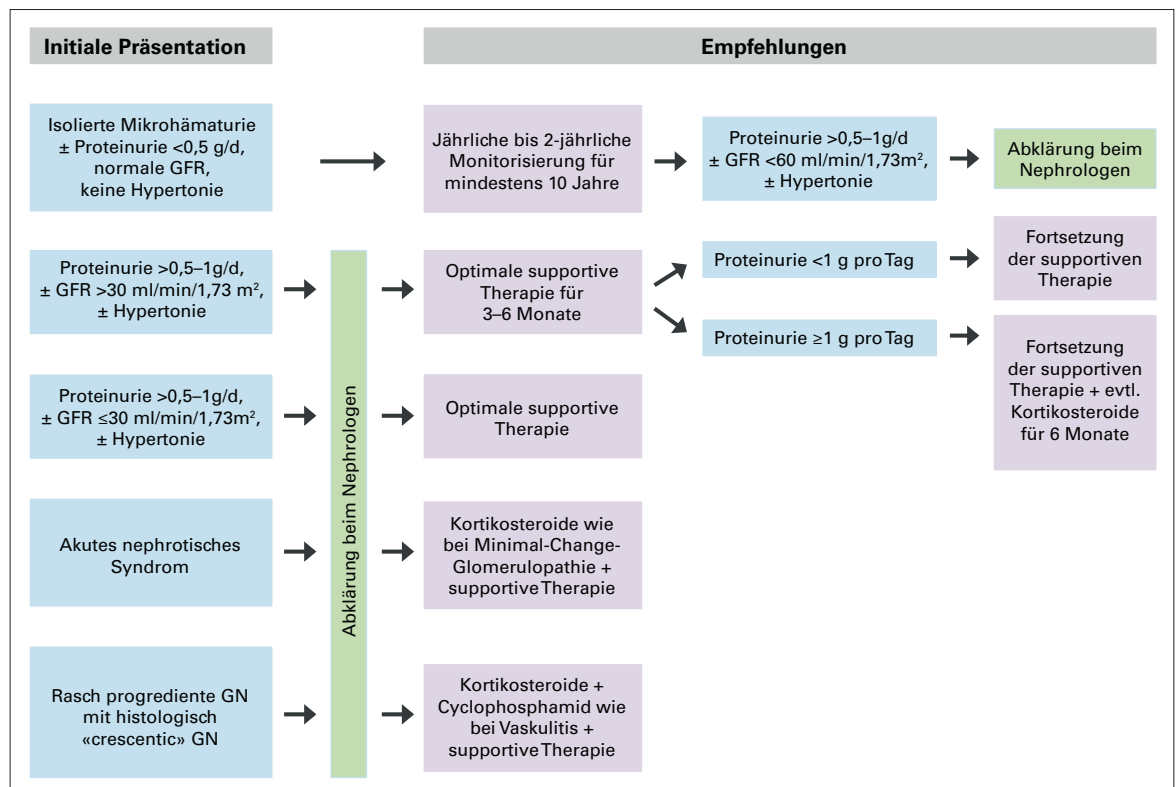


Abbildung 3: Empfohlener Therapie-Algorithmus und Abklärungsmodus. GN = Glomerulonephritis.

krankung haben, wurde dadurch möglicherweise der Effekt der Immunsuppression verwaschen. Auf der anderen Seite unterstrich die Studie einmal mehr die Wichtigkeit der supportiven Therapie mittels ACEH oder ARB. Insgesamt kann die Frage nach wie vor nicht endgültig beantwortet werden, ob die Hochrisikopatienten von einer zusätzlichen Steroidtherapie profitieren. Beträgt die Proteinurie trotz ausgebauter supportiver Therapie immer noch >1 g pro Tag, sollte bei Patienten mit eGFR von >30 ml/min/1,73 m² die Durchführung einer sechsmonatigen Steroidtherapie nach wie vor erwogen werden, sofern dafür keine Kontraindikation besteht. Dies umso mehr bei höhergradiger Proteinurie. Angesichts der ungenügenden Evidenz und der zu erwartenden Nebenwirkungen empfiehlt die KDIGO aktuell den Einsatz von zusätzlichen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Mycophenolat mofetil nicht. Dasselbe gilt für die Tonsillektomie. Obwohl diese weiterhin vor allem in Japan zur Behandlung der IgAN angewendet wird, ist die Datenlage heterogen und die Tonsillektomie wurde meistens mit anderen Therapieformen wie Kortikosteroiden kombiniert. Aufgrund dieser ungenügenden Evidenz und der invasiven Therapieform wird die Tonsillektomie zur Behandlung der IgAN von der KDIGO ohne andere Indikation aktuell nicht empfohlen [38]. Der Einsatz von Fischöl bei Patienten mit Proteinurie >1 g pro Tag wird

hingegen den behandelnden Ärzten überlassen. Für die seltenen Patienten, die sich mit einem nephrotischen Syndrom oder einem akut progredienten nephritischen Syndrom präsentieren, gelten besondere Therapiempfehlungen.

Bezüglich der Therapie der sekundären Formen der IgAN gibt es kaum Daten. Grundsätzlich gelten jedoch die Empfehlungen wie bei der primären Form. Ob die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung einen positiven Effekt auf die Progression der IgAN hat, bleibt unklar, es bestehen jedoch anekdotische Berichte über einen Benefit von einer Lebertransplantation oder Alkoholkarenz bei der hepatischen IgAN oder einer glutenfreien Diät bei der Zöliakie [7, 47].

Wann braucht es den Nephrologen?

Die Mikro- oder Makrohämaturie ist bei vielen Patienten mit IgAN oft das erste Symptom. Entweder wird eine Hämaturie zufälligerweise im Rahmen einer Urinuntersuchung beim Hausarzt festgestellt oder die Patienten werden wegen einer Makrohämaturieepisode vorstellig. Somit kommt dem Grundversorger eine wichtige Rolle in der Diagnose der IgAN zu, denn nicht immer muss ein Patient mit Hämaturie zum Nephrologen geschickt werden (siehe Abb. 3). Bei Vorliegen einer Hämaturie soll in erster Linie ein Urinsediment gemacht werden.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Min Jeong Kim
 Klinik für Transplantations-
 immunologie und
 Nephrologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
 min-jeong.kim[at]usb.ch

Dieses ermöglicht nebst der Quantifizierung der Hämaturie auch eine Unterscheidung zwischen glomerulären und nicht glomerulären Erythrozyten. Weiterhin empfiehlt sich eine Proteindifferenzierung im Spot-Urin sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion.

Finden sich nebst den glomerulären Erythrozyten eine Proteinurie >500 mg pro Tag (Urin-Protein/Kreatinin-Quotient >50 mg/mmol), eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ein erhöhter Blutdruck, ist eine nephrologische Abklärung indiziert. Bei allen anderen Patienten empfehlen wir jährliche bis zweijährliche Kontrollen während mindestens zehn Jahren in der Hausarztpraxis.

Findet sich keine relevante Proteinurie oder eingeschränkte Nierenfunktion und sind die Erythrozyten im Sediment nicht glomerulär, empfiehlt sich eine urologische Abklärung, da urologische Erkrankungen wie das Blasenkarzinom vor allem bei älteren Patienten zu einer Hämaturie führen können.

Ausblick

Obwohl in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse zur Pathogenese der IgAN gewonnen wurden, haben diese bisher auf die Therapie nur wenig Einfluss gehabt. Dringend benötigt werden neue Tools, um eine bessere Einschätzung der Prognose zu ermöglichen, damit Patienten für unterschiedliche Therapien selektioniert werden können. Wünschenswert wäre die Integration von Befunden aus Klinik, Biomarkern, Histologie und eventuell der Genetik. Hier braucht es aber noch einiges an Forschungsarbeit.

In den nächsten Jahren werden Resultate aus laufenden Therapiestudien erwartet. Zum einen der NEFIGAN-Trial, wo eine spezielle Formulierung mit Budesonid getestet wird, die das Steroid lokal im Ileum freisetzt [48]. Zum anderen die TESTING-Studie, wo zusätzlich zum Einsatz eines Kortikosteroids auch histologische Daten berücksichtigt werden und dadurch der Stellenwert der histologischen Klassifikation in der Therapie evaluiert wird. Des Weiteren sind Studien mit Rituximab, Bortezomib und Fostamatinib unterwegs, die deren Stellenwert in der Therapie der IgAN untersuchen werden. Wünschenswert wäre die Entwicklung von Therapiestrategien, die spezifisch an verschiedenen Stellen in der Pathogenese angreifen und sich so die neuen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zu nutzen machen könnten.

Verdankung

Für die Histologiebilder bedanken sich die Autoren bei PD Dr. Helmut Hopfer, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die IgA-Nephropathie ist weltweit die häufigste Glomerulonephritis und tritt typischerweise im jungen Erwachsenenalter auf.
- Klinische Manifestationen sind eine mit Infekten der oberen Luftwege assoziierte Makrohämaturie oder eine asymptomatische Mikrohämaturie mit Proteinurie in variablem Ausmass. Bereits bei der Erstpräsentation kann eine Niereninsuffizienz vorliegen.
- Ein relevanter Anteil der Patienten entwickelt im Verlauf eine chronische Niereninsuffizienz mit eingeschränkter Nierenfunktion und bis zu 30% erreichen das terminale Stadium der Niereninsuffizienz.
- Prognostisch ungünstige Faktoren sind: Proteinurie >1 g pro Tag, arterielle Hypertonie, eingeschränkte Nierenfunktion bei Diagnosestellung, Adipositas und persistierender Nikotinkonsum.
- Alle Patienten mit Proteinurie >0,5 g pro Tag sollten eine supportive Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten erhalten, um die Proteinurie <1 g pro Tag und die optimale Blutdruckeinstellung zu erreichen.
- Beträgt die Proteinurie trotz ausgebauter supportiver Therapie immer noch >1 g pro Tag, sollte bei Patienten mit eGFR von >30 ml/min/1,73 m² die Durchführung einer sechsmonatigen Steroidtherapie erwogen werden. Dies um so mehr bei höhergradiger Proteinurie.
- Der Einsatz von zusätzlichen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Mycophenolat mofetil wird aufgrund der ungenügenden Evidenz und potenziellen Nebenwirkungen nicht empfohlen. Eine Ausnahme bilden jedoch Patienten mit sogenannter «crescentic» Glomerulonephritis mit sich rasch verschlechternder Nierenfunktion.

Literatur

- 1 Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:4–9.
- 2 D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709–27.
- 3 Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mkinno H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1360–6.
- 4 Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
- 5 Donadio J V, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738–48.
- 6 Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377–87.
- 7 Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:27–37.
- 8 Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445–54.
- 9 Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J* 1990;271:285–96.
- 10 Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J, et al. Patients with IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001;60:969–73.
- 11 Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148–54.
- 12 Schena FP, Scivittaro V, Ranieri E. IgA nephropathy: pros and cons for a familial disease. *Contrib Nephrol* 1993;104:36–45.
- 13 Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015;1–16.
- 14 Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1795–803.
- 15 Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009;119:1668–77.
- 16 Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001;194:417–25.
- 17 Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:88–95.
- 18 D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179–96.
- 19 Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–83.
- 20 Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3068–74.
- 21 Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752–61.
- 22 Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479–85.
- 23 Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:720–7.
- 24 Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010;56:313–24.
- 25 Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–56.
- 26 Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–45.
- 27 Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–36.
- 28 Shi S-F, Wang S-X, Jiang L, Lv J-C, Liu L-J, Chen Y-Q, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2175–84.
- 29 Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310–7.
- 30 Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:891–9.
- 31 Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int* 2012;82:790–6.
- 32 Xu L-X, Zhao M-H. Aberrantly glycosylated serum IgA1 are closely associated with pathologic phenotypes of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:167–72.
- 33 Camilla R, Suzuki H, Daprà V, Loiacono E, Peruzzi L, Amore A, et al. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1903–11.
- 34 Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1579–87.
- 35 Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, Tabary T, Braconnier A, Dramé M, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int* 2015;88:815–22.
- 36 Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:167–75.
- 37 Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One* 2012;7:e38904.
- 38 KDIGO work group. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–17.
- 39 Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18–25.
- 40 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
- 41 Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1753–60.

- 42 Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157–63.
- 43 Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3694–701.
- 44 Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:26–32.
- 45 Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW, Woodward M, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1108–16.
- 46 Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–36.
- 47 Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:320–7.
- 48 Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pahlsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3237–42.