



Kostenlose Teilnahme auf  cme-kurs.de

KDIGO-Leitlinien für die Behandlung der IgA-Nephropathie

Prof. Jörg Latus, Stuttgart; Dr. Claudia Seikrit, Aachen; Dr. Sarah Rudolf MHBA, Wiesbaden

Zusammenfassung

Die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) ist eine seltene Form der Glomerulonephritis, die häufig junge Patienten betrifft. Eine Proteinurie von $\geq 0,5$ g/Tag ist mit einem hohen Progressionsrisiko der Erkrankung assoziiert, die häufig nach Jahren in ein Nierenversagen mündet. Das klinische Erscheinungsbild mit Hämaturie, Proteinurie und arterieller Hypertonie ist häufig asymptomatisch und deshalb oft Ursache einer verzögerten Diagnosestellung. Die Diagnose kann nur durch eine Nierenbiopsie mit Nachweis von IgA-Ablagerungen gesichert werden. Die aktualisierte Leitlinie der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO-Leitlinie 2025) definiert als neue Behandlungsziele die Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes auf < 1 ml/min/1,73 m²/Jahr sowie die Reduktion der Proteinurie auf $< 0,5$ g/Tag, idealerweise auf $< 0,3$ g/Tag. Die Leitlinien empfehlen den gleichzeitigen Einsatz einer immunmodulatorischen Therapie wie Nefecon und einer optimierten CKD-Therapie (Chronische Nierenerkrankung) mit Renin-Angiotensin-System-Inhibition (RASi) oder der dualen Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonisierung (DEARA), ergänzt durch einen Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT2-)Inhibitor gemäß den entsprechenden Verordnungskriterien. Neue Therapieoptionen für die immunologische Therapie mit unterschiedlichen Wirkmechanismen sind mit jeweils mehreren Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung. Für die Basistherapie liegen neue Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zum DEARA Sparsentan vor.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Grundlagen zu Krankheitsbild, Pathophysiologie, Verlauf und Diagnose der IgAN,
- ✓ Behandlungsziele und -optionen gemäß der aktuellen KDIGO-Leitlinie,
- ✓ immunologische Therapieoptionen für die IgAN in der klinischen Entwicklung,
- ✓ Empfehlungen und neue Daten zur Basistherapie für die Behandlung der IgAN.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

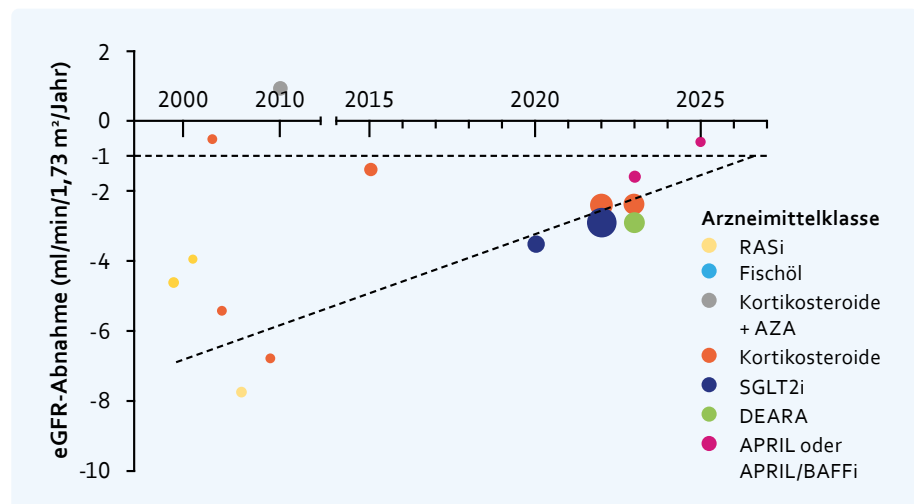
Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EINFÜHRUNG

Die Nephrologie befindet sich in einer Phase des Aufbruches, angestoßen durch neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie verschiedener Nierenerkrankungen und vielversprechende Ergebnisse aus klinischen Studien mit neuen Wirkprinzipien und den entsprechenden Wirkstoffen. Das auf dem letzten Jahreskongress der American Society of Nephrology formulierte neue Ziel lautet: Remission! Und das scheint nach Jahrzehnten des Stillstandes erreichbar, wenn die Daten zur Reduktion des renalen Filtrationsverlustes aus den Studien der letzten 20 Jahre zusammengefasst dargestellt werden (**Abb. 1**) [1]. Der jährliche natürliche Verlust an glomerulärer Filtration beträgt etwa 1 ml/min/1,73 m², und Remission bedeutet, den Nierenfunktionsverlust auf dieses physiologische Niveau zu begrenzen. Dieses Ziel gilt für alle chronischen Nierenerkrankungen und damit auch für die IgA-Nephropathie. Zur Therapie dieses Krankheitsbildes wurden 2025 die KDIGO-Leitlinien vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenz angepasst [2]. Sie werden in dieser Fortbildung zusammen mit aktuellen Daten zu neuen Wirkstoffen präsentiert und vor dem Hintergrund klinischer Erfahrung diskutiert.



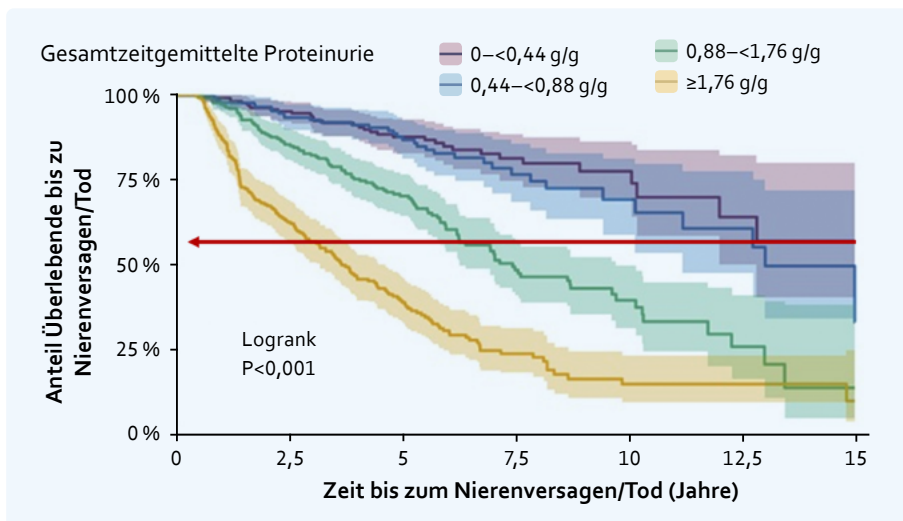


Abbildung 2

Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Nierenversagen oder Tod in Abhängigkeit von der Proteinnurie gemessen als Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; modifiziert nach [3]

PATHOPHYSIOLOGIE DER IGA-NEPHROPATHIE

Die genaue Ursache für die Entstehung der IgA-Nephropathie ist bislang noch nicht vollständig bekannt. Im Zentrum steht eine Dysregulation des mukosalen Immunsystems, von dem bei allen Menschen der Großteil des im Körper befindlichen IgA produziert wird. Bei Patienten mit IgA-Nephropathie gelangt vermehrt Galaktose-defizientes IgA1 (Gd-IgA1) als IgA-Variante in den Systemkreislauf. Es entstehen Anti-Gd-IgA-Antikörper (der Klasse IgG), woraus gemeinsam mit weiteren Molekülen zirkulierende Immunkomplexe entstehen [4]. Diese lagern sich im glomerulären Mesangium ab, induzieren eine mesangiale Hyperzellularität, aktivieren das Komplementsystem und triggern eine lokale Entzündungsreaktion (4-HIT-Hypothese). Langfristig entwickeln sich eine progressive Glomerulosklerose und eine glomeruläre Hyperfiltration, die in einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion und einer Nierenfibrose münden [7, 4].

DIAGNOSE DER IGA-NEPHROPATHIE

Die Bestimmung der eGFR gehört zur Praxisroutine, reicht aber allein nicht aus, um bei einer CKD den Schweregrad und das renale Risiko zu klassifizieren. Hier empfehlen die Leitlinien die zusätzliche Bestimmung der Proteinurie oder Albuminurie mit UPCR oder UACR (Urin Protein Kreatinin Ratio, Urin Albumin Kreatinin Ratio). Die genaue Messung der Eiweißausscheidung im Urin ist mit einem 24-Stunden-Sammelurin möglich, in der täglichen Praxis reicht aber der spontane zweite Morgenurin aus. Patienten mit einer IgA-Nephropathie sind überwiegend jünger und haben oft noch keine eingeschränkte eGFR, dafür aber eine Proteinurie. Der Blick auf die Prävalenz der CKD in Abhängigkeit vom Alter zeigt, dass mit einer Bestimmung der Proteinurie auch die jüngeren Patienten in den Fokus geraten und damit die Chance wesentlich größer wird, eine IgA-Nephropathie frühzeitig zu entdecken, bevor die eGFR-Reduktion manifest wird [8] (■ **Abb. 3**). Ein strukturierter Diagnosepfad ist beim Verdacht auf eine Glomerulonephritis empfehlenswert, um Patienten rechtzeitig zur fachärztlichen Abklärung zu überweisen (■ **Abb. 4**). Neben eGFR und Proteinurie sollte bei der Urinuntersuchung unbedingt auch eine mögliche Mikrohämaturie geprüft werden, die eines der typischen Diagnosekriterien bei einer IgA-Nephropathie darstellt. Neben der Screeninguntersuchung durch einen Urin-Stix sollte auch die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments ergänzt werden, bei der der Nachweis von Akanthozyten auf eine glomeruläre Genese hinweist. Eine Mikrohämaturie, oder eine Makrohämaturie in der Anamnese, ist bei CKD-Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus nicht typisch, kommt aber bei einer IgA-Nephropathie häufig vor. Insbesondere junge Patienten mit Mikrohämaturie und/oder Proteinurie sollten deshalb zur weiteren differenzialdiagnostischen Abklärung einem Nephrologen vorgestellt werden.

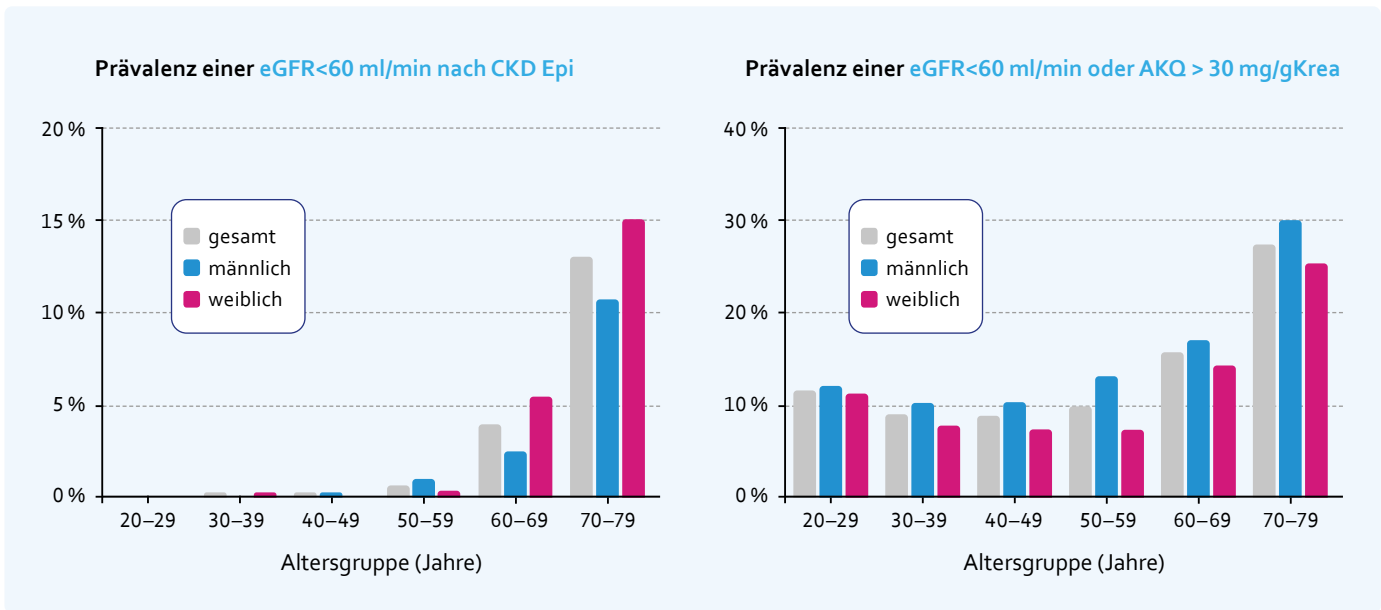


Abbildung 3

Prävalenz von Patienten mit einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73m² abhängig von Geschlecht und Alter; modifiziert nach [8]

Abkürzungen

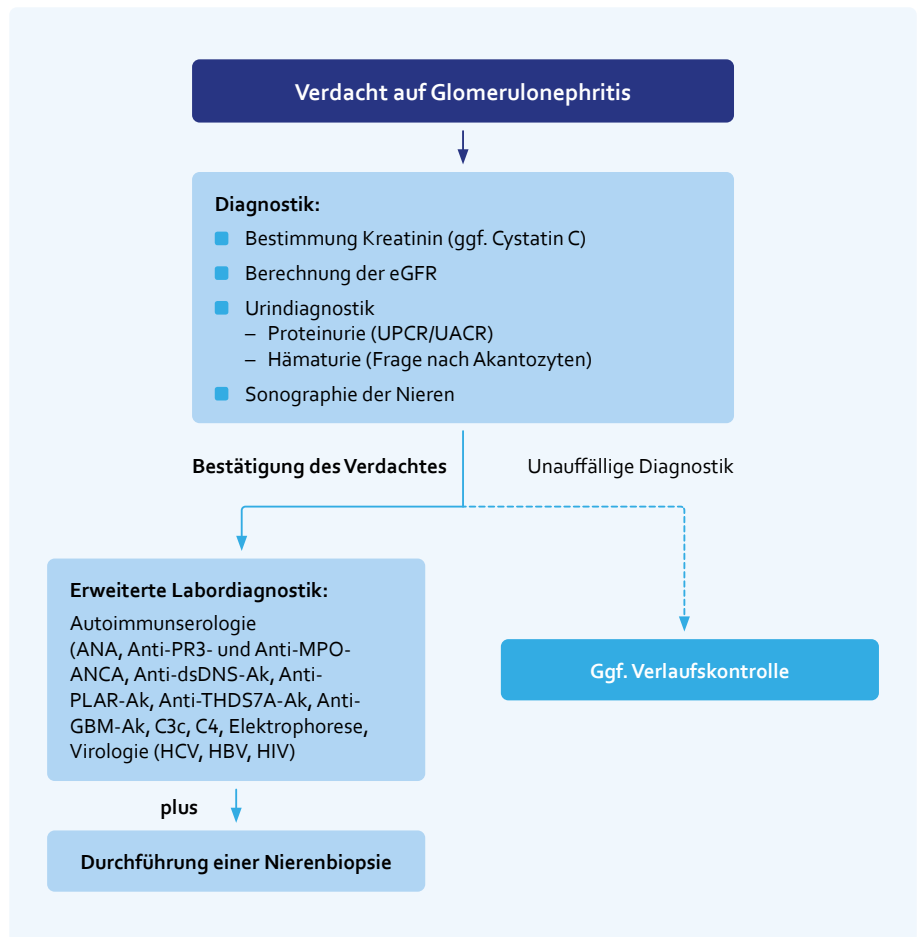
eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 CKD Epi = Formel zur Berechnung der eGFR bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
 AKQ = UACR = Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio

Abbildung 4

Strukturierter Diagnosepfad bei Patienten mit einer chronischen Nierenkrankheit mit Verdacht auf eine Glomerulonephritis; modifiziert nach [9]

Abkürzungen

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 UPCR = Urin-Protein-Kreatinin-Ratio
 UACR = Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
 ANA = antinukleäre Antikörper
 ANCA = Anti neutrophile cytoplasmatische Antikörper
 Anti-PR3-ANCA = Anti-Proteinase-3-Antikörper
 Anti-MPO-ANCA = Anti-Myeloperoxidase-Antikörper
 Anti-dsDNS-Ak = Anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
 Anti-PLAR-Ak = Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper
 Anti-THDS7A-Ak = Anti-Thrombospondin-Typ 1 Domain containing 7A-Antikörper
 Anti-GBM-Ak = antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper
 C3c = Abbauprodukt des zentralen Komplementfaktors C3
 C4 = Komplementfaktor C4
 HCV = Hepatitis-C-Virus
 HBV = Hepatitis-B-Virus
 HIV = Humanes Immundefizienz-Virus



Im Rahmen einer erweiterten Labordiagnostik kann die Genese weiter eingegrenzt werden; für eine sichere Diagnosestellung ist eine Nierenbiopsie erforderlich. Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung einer IgA-Nephropathie sollte auch an die Möglichkeit einer IgA-Vaskulitis gedacht werden, die durch charakteristische Hautblutungen meist an den Unterschenkeln sichtbar wird. Wenn die Diagnose einer IgA-Nephropathie bioptisch gesichert wurde, benötigt der Patient eine regelmäßige nephrologische Betreuung, um die supportive Behandlung der CKD maximal auszuschöpfen und insbesondere die Inflammation zugleich adressieren zu können [9].

NEUE KDIGO-LEITLINIE: BEHANDLUNGSZIELE UND -OPTIONEN BEI DER IGA-NEPHROPATHIE

Die neue KDIGO-Leitlinie definiert bei einer IgA-Nephropathie ein hohes Progressionsrisiko, wenn unabhängig von der aktuellen Therapie eine Proteinurie von $\geq 0,5$ g/Tag (oder Äquivalent) nachweisbar ist. Darauf basierend wurden folgende Behandlungsziele festgelegt:

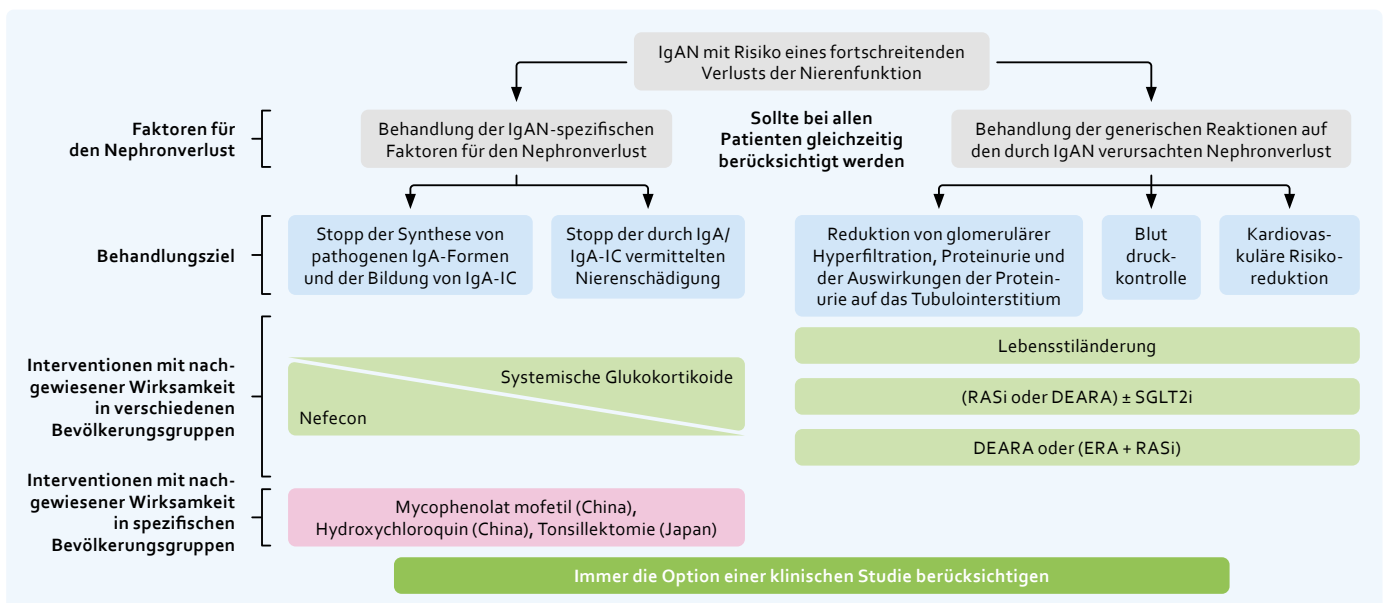
- Begrenzung des eGFR-Verlustes auf < 1 ml/min/1,73 m²/Jahr für die meisten Erwachsenen
- Reduktion der Proteinausscheidung im Urin auf ein Minimum von $< 0,5$ g/Tag (oder Äquivalent), idealerweise auf $< 0,3$ g/Tag (oder Äquivalent) oder niedriger

Zusammengefasst bedeutet dies, dass wann immer möglich eine Remission als Behandlungsziel angestrebt werden sollte (■ **Abb. 5**). Konsequenterweise sollte daher ab einer Proteinurie von 0,5 g/Tag spätestens eine Etablierung oder Intensivierung einer gezielten Therapie für die IgAN erfolgen. Eine wichtige Neuerung der Leitlinie ist, dass bei allen Patienten mit einer IgA-Nephropathie gleichzeitig sowohl die immunologische Komponente der IgAN als auch basistherapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen sollten, um den weiteren Verlust von Nephronen durch IgA-Ablagerungen einzuschränken, die sekundären Progressionsmechanismen – glomeruläre Hyperfiltration, intraglomeruläre Drucksteigerung, Proteinurie und daraus resultierende tubulointerstitielle Fibrose – zu dämpfen und das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Als immunologische Therapieoptionen zur Behandlung einer IgA-Nephropathie ist in Deutschland Nefecon als Budesonid mit zielgerichteter Wirkstofffreisetzung verfügbar, für die Basistherapie Renin-Angiotensin-System-(RAS-)Inhibitoren, Sparsentan als dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (DEARA) sowie Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren. Dabei sind folgende Zulassungen für den Einsatz bei einer primären IgA-Nephropathie mit hohem Progressionsrisiko zu berücksichtigen [2, 9]:

- Nefecon: Proteinurie > 1 g/Tag bzw. UPCR 0,8 g/g Kreatinin; neun Monate Therapiedauer; Dosisreduktion vor Therapieende; erneute Behandlung kann in Erwägung gezogen werden.
- Sparsentan: Proteinurie > 1 g/Tag bzw. UPCR 0,75 g/g Kreatinin; eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²

Abbildung 5
2025 KDIGO-Empfehlungen zur Therapie der IgA-Nephropathie; modifiziert nach [2]

Abkürzungen
IgAN = Immunglobulin-A-Nephropathie
IgA = Immunglobulin A
IgA-IC = Immunglobulin-A-Immunkomplexe
RASi = Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren
DEARA = Dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
ERA = Endothelin-A-Rezeptor-Aantagonist
SGLT2i = Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor



SYSTEMISCHE GLUKOKORTIKOIDE

Eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann zwar im Prinzip die Produktion und Freisetzung von Gd-IgA1 reduzieren, ist aber vor allem bei einer längerfristigen Behandlung mit schweren Steroid-assoziierten Nebenwirkungen, vor allem Infektionen, verbunden. Bei einer einmaligen hochdosierten Glukokortikoid-Stoßtherapie gibt es keinen anhaltenden Effekt. Die Langzeitauswertung der STOP-IgAN-Studie hat ergeben, dass bei Kaukasiern eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden im Vergleich zu einer alleinigen supportiven Basistherapie die Progression einer IgA-Nephropathie nicht verhindern kann. Die TESTING-Studie hat gezeigt, dass eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden bei Asiaten mit einer IgAN die Progression des Nierenfunktionsverlustes verlangsamt. In beiden Studien war die Behandlung allerdings mit schweren Nebenwirkungen, vor allem Infektionen, verbunden. Die KDIGO-Leitlinie 2025 empfiehlt deshalb keine systemischen Glukokortikoide als First-Line-Therapie bei einer IgAN [10, 11, 2].

NEFECON

Als erstes zugelassenes Medikament für die immunologische Behandlung der IgA-Nephropathie ist Budesonid in einer Formulierung mit zielgerichteter Wirkstoff-freisetzung für Patienten mit einer Proteinurie >1 g/Tag bzw. einer UPCR $>0,8$ g/g Kreatinin als Nefecon verfügbar. Budesonid als lokal wirksames Glukokortikoid wird gezielt im Darm freigesetzt und reduziert dort wahrscheinlich die mukosale Produktion von pathologisch relevanten IgA. Die Nebenwirkungsrate ist im Vergleich zu einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden wesentlich geringer. In der NefigArd-Studie wurden insgesamt 364 Patienten (66 % Männer, 34 % Frauen) ≥ 18 Jahre mit einer gesicherten IgAN und einer eGFR zwischen 35 und 90 ml/min/1,73 m² eingeschlossen, die trotz einer optimierten RASi eine persistierende UPCR $\geq 0,8$ g/g oder eine Proteinurie ≥ 1 g/Tag hatten. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1 : 1 und für neun Monate entweder mit 16 mg Nefecon/Tag oder Placebo behandelt. Daran schloss sich eine 15-monatige Nachbeobachtungszeit ohne Therapie an. Es konnte dokumentiert werden, dass eine neunmonatige Behandlung mit Nefecon im Vergleich zu Placebo die Proteinurie innerhalb von zwölf Monaten um 48 % reduziert und den eGFR-Verlust nach zwei Jahren halbiert. Der absolute eGFR-Benefit durch Nefecon nach zwei Jahren betrug im Vergleich zu Placebo 5,89 ml/min/1,73 m². Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Nefecon waren periphere Ödeme (17 % vs. 4 % unter Placebo), Hypertonie (12 % vs. 3 % unter Placebo), Muskelkrämpfe (12 % vs. 4 % unter Placebo) und Akne (11 % vs. 1 % unter Placebo). Unter Experten werden diese Nebenwirkungen überwiegend als milde Nebenwirkungen von Glukokortikoiden betrachtet und das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu systemischen Steroiden als gut verträglich eingeordnet [12, 13]. Bislang liegen keine Studiendaten über die Wirksamkeit einer längerfristigen Anwendung vor, und die Anwendungsdauer ist auf einen Zeitraum von neun Monaten beschränkt.

IMMUNOLOGISCHE UND ANTIINFLAMMATORISCHE THERAPIEOPTIONEN IN DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG

Um die Produktion von pathogenetisch relevantem IgA in der Mukosa, die Ablagerung von IgA-Komplexen im glomerulären Mesangium und die dort bestehende Inflammation zu reduzieren, sind verschiedene Wirkansätze zum Teil mit mehreren Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung. Durch die Blockade des B-Zell-aktivierenden Faktors (BAFF) und/oder „a proliferation-inducing ligand“ (APRIL) werden Differenzierung und Überleben von Plasmazellen als Quelle der Immunglobuline (IgA, IgG und IgM) reduziert. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper, die die Depletion von Immunglobulin produzie-

renden, CD38-positiven Plasmazellen ermöglichen. Durch die Blockade der Komplementfaktoren B, C3 und C5 kann die Aktivierung der Komplementkaskade im Nierengewebe unterbunden werden, die durch die Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli ausgelöst wird und dort eine Inflammation verstärkt [14–17, 13, 18–25].

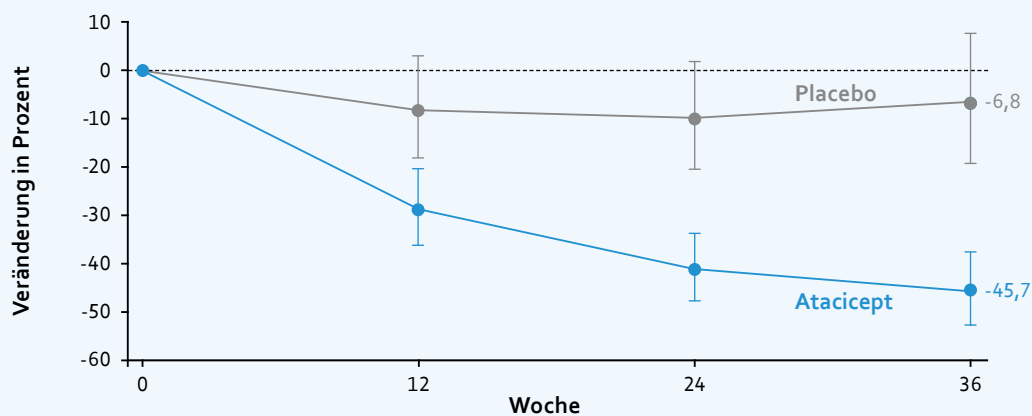
BAFF/APRIL-BLOCKADE

BAFF und APRIL sind Zytokine, die an verschiedene Rezeptoren auf B-Zellen und anderen Immunzellen binden und dort als Differenzierungs-, Proliferations- und Überlebensfaktoren wirken und für den Switch zur IgA-produzierenden Plasmazelle verantwortlich sind. Durch die Blockade des BAFF/APRIL-Signalweges kann die Produktion von IgA reduziert werden. Es sind aktuell multiple Substanzen in der klinischen Erprobung, die wie Sibeprenlimab und Zigakibart nur APRIL blockieren oder wie Atacicept und Povetacicept die Bindung von beiden Zytokinen gleichzeitig verhindern [15]. Mit dem Anti-APRIL-Antikörper Sibeprenlimab (VISIONARY Phase-III-Trial) konnte bei guter Verträglichkeit eine mittlere UPCR-Reduktion von 51,2 % im Vergleich zu Placebo erreicht werden [16]. Mit Atacicept (ORIGIN 3 Phase-III-Trial) wurde im gleichen Setting nicht nur eine UPCR-Reduktion von 41,8 % erreicht, sondern auch eine deutliche Abnahme der Hämaturie um 81,0 % im Vergleich zu 20,7 % unter Placebo (■ **Abb. 6**). Erste Daten aus Phase-I- und Phase-II-Studien mit dem APRIL-Blocker Zigakibart ergaben eine UPCR-Senkung um 60,4 % und mit dem BAFF/APRIL-Blocker Povetacicept um 64 %. Die BAFF/APRIL-Blockade senkt dosisabhängig allerdings nicht nur die Produktion des IgA. Auch die Konzentration der für die Immunabwehr relevanten Immunglobuline IgM und IgG nimmt ab. Schwere Hypogammaglobulinämien wurden bislang allerdings nur selten beobachtet. Bei den Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere der Atemwege. Daten zu der prognostisch wichtigen Abnahme der eGFR liegen zu den genannten Substanzen noch nicht vor [17, 13, 16, 18, 15].

Abbildung 6

Veränderung der 24-Stunden-Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) ab Baseline bis zur Woche 36 bei Patienten mit einer IgAN unter einer Behandlung mit Atacicept im Vergleich zu Placebo; modifiziert nach [17]

Abkürzung
KI = Konfidenzintervall



Geometrischer Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen hinsichtlich der Reduktion: 41,8 Prozentpunkte (95 % KI, 28,9–52,3, $P < 0,001$)

Anzahl der Patienten

Placebo	97	96	97	95
Atacicept	106	104	104	103

DEPLETION VON CD38-POSITIVEN PLASMAZELLEN DURCH MONOKLONALE ANTIKÖRPER

Mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab, die gegen CD20-Antigene gerichtet sind, können CD20-positive B-Zellen depletiert werden. Differenzierte Plasmazellen, die bei Patienten mit einer IgA-Nephropathie pathogenetisch relevantes IgA produzieren, tragen wahrscheinlich keine CD20-Antigene [26], sind aber mit monoklonalen Antikörpern depletierbar, die gegen CD38-Oberflächenantigene gerichtet sind, wie Felzartamab oder Mezagitamab [19]. Zu dem als Infusion zu verabreichenden Felzartamab liegen erste Daten über eine dosisabhängige Reduktion der UPCR aus einer Phase-II-Studie vor, bei der es im Anschluss an insgesamt neun Infusionen innerhalb von sechs Monaten zu einer langanhaltenden Wirkung von bis zu 24 Monaten kam [20]. Auch bei Mezagitamab, das mit seiner subkutanen Applikation etwas weniger häufig infusionsbedingte Nebenwirkungen hervorzurufen scheint, kam es im Anschluss an die Therapiephase zu einer bis zu 55%igen UPCR-Reduktion, die über 18 Monate anhielt. 60 bis 70 % der Patienten erreichten eine komplette Remission der Hämaturie. Gleichzeitig zur IgA-Senkung nahm auch die IgG-Konzentration um bis zu 35 % ab, stieg dann aber nach Ende der Therapiephase wieder kontinuierlich an. Eine dauerhafte Hypogammaglobulinämie wurde bisher nicht beobachtet, Langzeitdaten fehlen noch. Prognoserelevante eGFR-Daten liegen auch für diese Wirkstoffgruppe noch nicht vor [21].

KOMPLEMENTBLOCKADE

Die Aktivierung der Komplementkaskade spielt eine zentrale Rolle im Inflammationsprozess im Mesangium der Glomeruli bei der IgA-Nephropathie. Durch Hemmung des Komplementfaktors B mit Iptacopan (oral) und Sefaxersen (subkutan) sowie des Komplementfaktors C5 mit Ravulizumab (intravenös) und Cemdisiran (subkutan) sind neben weiteren Substanzen weitere Medikamente in der klinischen Erprobung, um die Entzündung zu unterdrücken und dadurch die Proteinurie zu reduzieren [22–25]. In der APPLAUSE-Studie konnte mit Iptacopan im Vergleich zu Placebo eine 45%ige Senkung der UPCR nach sechs Monaten bei sehr guter Verträglichkeit dokumentiert werden [22]. Bezüglich der eGFR verlangsamte Iptacopan das Fortschreiten des Nierenfunktionsverlustes deutlich auf 3,02 ml/min/1,73 m² (Vergleich: Placebo 6,12 ml/min/1,73 m²) verbunden mit einem reduzierten Risiko des Erreichens des kombinierten Nierenendpunktes (HR 0.57, 95%-KI 0.4 bis 0.81, p = 0,003) [27]. Bei einer Komplementblockade ist ein ausreichender Impfschutz der Patienten vor der Therapie gegen Pneumokokken, Meningokokken und Hämophilus influenzae Typ B sehr wichtig, da die Patienten gegenüber diesen Infektionen besonders gefährdet sind.

KLINISCHE HERAUSFORDERUNGEN UND OFFENE FRAGEN BEI DER IMMUNTHERAPIE DER IGA-NEPHROPATHIE

Da zu allen vielversprechenden neuen Therapieoptionen noch Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit fehlen, sind diese Wirkstoffe aktuell nicht in Europa zugelassen. Insbesondere der langfristige Einfluss auf die Nierenfunktion und die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie sind noch ungeklärt. Es gibt aktuell keine Daten zur Rezidivrate nach Therapieende, und die Fragen nach der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Therapie oder der Möglichkeit von Behandlungspausen können noch nicht beantwortet werden. Die Untersuchung möglicher Synergieeffekte ist hilfreich, um daraus Kombinationstherapien zu entwickeln, die noch besser wirksam sind, ohne die Verträglichkeit zu verschlechtern. Zugleich sind gesundheitsökonomische Bewertungen der Kosten-Nutzen-Relation notwendig.

SUPPORTIVE BASISTHERAPIE: MANAGEMENT DER FOLGEN DER IGA-NEPHROPATHIE

Die gleichzeitig mit einer Immunmodulation von den Leitlinien empfohlene, medikamentöse Basistherapie besteht bei der IgA-Nephropathie neben einer Lebensstilmodifikation aus einem streng eingestellten Bluthochdruck, der Gabe von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RASi) oder dualen Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (DEARA) sowie der Gabe von SGLT2-Inhibitoren. Außerdem sollte eine bestehende Hypercholesterinämie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos effektiv gemäß definierter LDL-Cholesterinzielwerte behandelt werden [2].

BLUTDRUCKKONTROLLE UND INHIBITION DES RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS

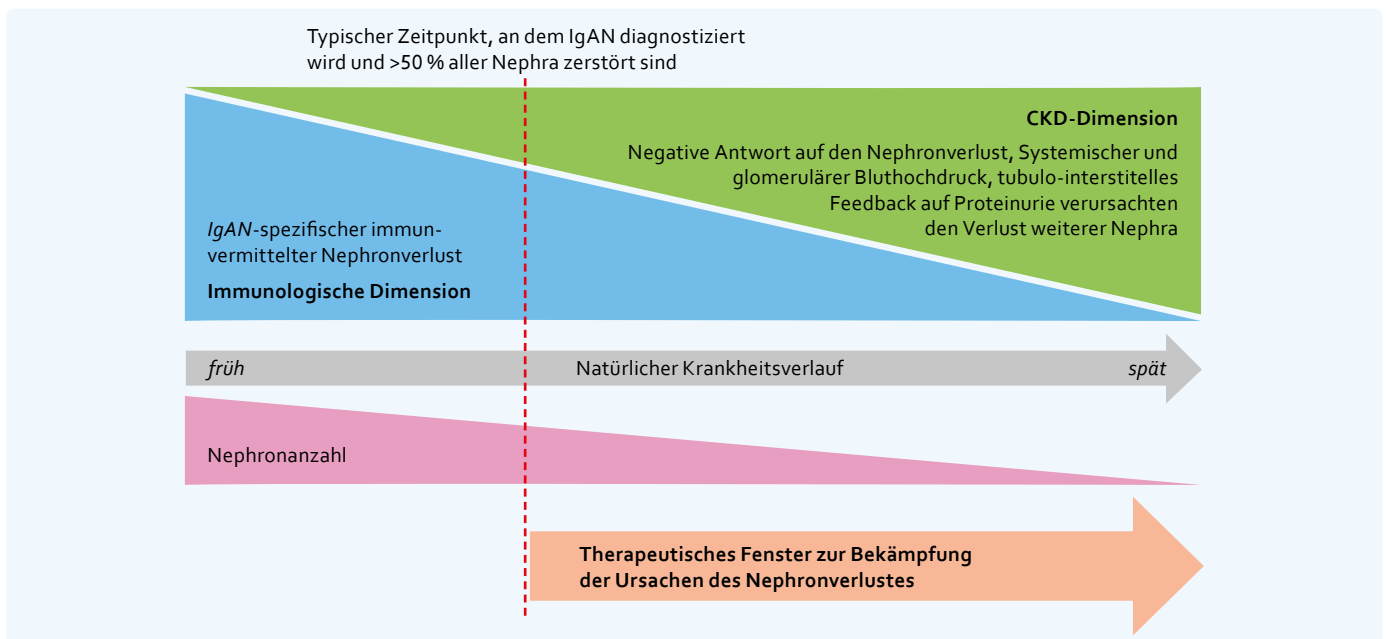
Die Senkung des Blutdruckes sowie des intraglomerulären Filtrationsdruckes hat sich bei der Behandlung der CKD seit Jahrzehnten bewährt. Während die RAS-Inhibition durch Dilatation der efferenten Arteriole den Druck im Glomerulum reduziert, senken SGLT2-Inhibitoren den Druck durch eine Vasomodulation an der afferenten Arteriole [28, 29, 30]. Bei der Vasomodulation des Vas efferens sowie der Matrixvermehrung und Inflammation spielt jedoch nicht nur der Angiotensin-II-Rezeptor (AT1R) eine Rolle, sondern auch der Endothelin-1-Rezeptor (ETAR), der durch eine RAS-Inhibition nicht angesprochen wird [31].

Das therapeutische Fenster zur Behandlung der Ursachen des Nephronverlustes bei der IgA-Nephropathie oder auch einer CKD anderer Genese hängt entscheidend davon ab, wann die Erkrankung diagnostiziert wird (■ **Abb. 7**). Je früher eine IgA-Nephropathie entdeckt wird, desto effektiver sind die Therapieoptionen, um einen Verlust von Nephronen zu verhindern. Die Basistherapie zur Progressionshemmung der CKD hat in allen Stadien der Erkrankung eine große Bedeutung, wobei die Zielblutdruckeinstellung besonders wichtig ist, um die weitere Progression des Nephronverlustes zu reduzieren [32, 2, 9]. Die Leitlinien empfehlen einen Zielblutdruck von <120/70 mmHg, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Der systolische Zielblutdruck korreliert direkt mit dem eGFR-Verlust: bei <120 mmHg beträgt der mittlere jährliche eGFR-Verlust bei Patienten mit einer CKD im Stadium G3b bis G5 ohne Nierenersatzverfahren 1,20 ml/min/1,73 m², bei einem systolischen Blutdruck von ≥140 mmHg ist der Verlust mit 2,48 ml/min/1,73 m²/Jahr mehr als doppelt so hoch [2, 33].

Abbildung 7

Therapeutisches Fenster bei der Behandlung von Patienten mit einer CKD in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der IgAN-Diagnose; modifiziert nach [23]

Abkürzungen
IgAN = Immunglobulin-A-Nephropathie
CKD = chronische Nierenerkrankung



Die RAS-Inhibition durch einen ACE-Hemmer (Angiotensin Conversions Enzym) oder einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker wird bei erwachsenen Patienten mit einer IgA-Nephropathie unabhängig vom Blutdruck empfohlen, sobald die Proteinurie $>0,5$ g/Tag liegt. Bei einer dualen Hemmung der Rezeptoren für Endothelin-1 und Angiotensin-II mit Sparsentan muss eine RAS-Inhibition abgesetzt werden [2, 9]. Trotz maximaler Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und einem Blutdruck $<130/80$ mmHg war das Progressionsrisiko bei 96 Patienten mit einer biopisch gesicherten IgA-Nephropathie, einer Proteinurie ≥ 1 g/Tag und einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² nach drei Monaten immer noch sehr hoch. 30,3 % der Patienten erreichten eine teilweise Remission (Proteinurie <1 g/Tag und ≥ 50 % Abfall gegenüber Baseline bei stabiler Nierenfunktion), und 63,5 % erreichten keine Remission. Diese Daten zeigen, dass Blutdrucksenkung und RAS-Inhibition allein nicht ausreichen, um bei einer IgA-Nephropathie eine Remission zu erreichen [34, 2, 9].

SGTL2-INHIBITION UND LIPIDMANAGEMENT

Der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren hat sich bei Patienten mit einer CKD unabhängig von einem Diabetes mellitus bewährt. Post-hoc-Analysen der DAPA-CKD- und EMPA-Kidney-Studien haben auch bei einer IgA-Nephropathie eine Reduktion des CKD-Progressionsrisiko dokumentiert [35]. Laut KDIGO-Guideline kann auch bei Patienten mit einer IgA-Nephropathie mit hohem Progressionsrisiko eine zusätzliche Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren in Betracht gezogen werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei allen erwachsenen Patienten mit einer IgA-Nephropathie, einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² und einer UACR >200 mg/g Kreatinin den Einsatz eines SGLT2-Inhibitors. Unabhängig von diesen Empfehlungen sind SGLT2-Inhibitoren für die Therapie einer CKD zugelassen, und auch für diese Substanzgruppe gilt, dass trotz Therapie immer noch ein Restrisiko bestehen bleibt [36, 37, 2, 9].

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes mellitus und einer CKD steigt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion an. Die ESC-Leitlinie empfiehlt deshalb bei Patienten mit einer eGFR von 30 bis 60 ml/min/1,73 m² ein „low-density lipoprotein“-Cholesterin-(LDL-C)-Ziel von <70 mg/dl und bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² ein Ziel von <55 mg/dl. Diese Zielwerte können auch auf Patienten mit einer IgA-Nephropathie übertragen werden [38].

Die folgende Checkliste fasst die Empfehlungen zur IgA-Nephropathie für die Praxis zusammen [2, 9]:

- Kochsalzrestriktion <5 g/Tag, Trinkmenge 1,5 bis 2 l/Tag
- Proteinzufuhr kontrollieren (Proteinsupplementation erfragen)
- Nikotinkarenz, E-Zigaretten-Verzicht
- Ausdauersport
- Normwertiger BMI (Body Mass Index), alle Komponenten des metabolischen Syndroms korrigieren
- Impfkalender würdigen
- „Sick day rules“, Umgang mit Medikamenten während Akutereignissen, Kontrastmittelexposition
- Keine prophylaktische Tonsillektomie bei erwachsenen Kaukasiern
- Bei Frauen Kontrazeption unter Therapie, Familienplanung aktiv erfragen
- Langzeittherapien betonen: lebenslangen Nierenfunktionsverlust auf den physiologischen Verlauf zurückführen

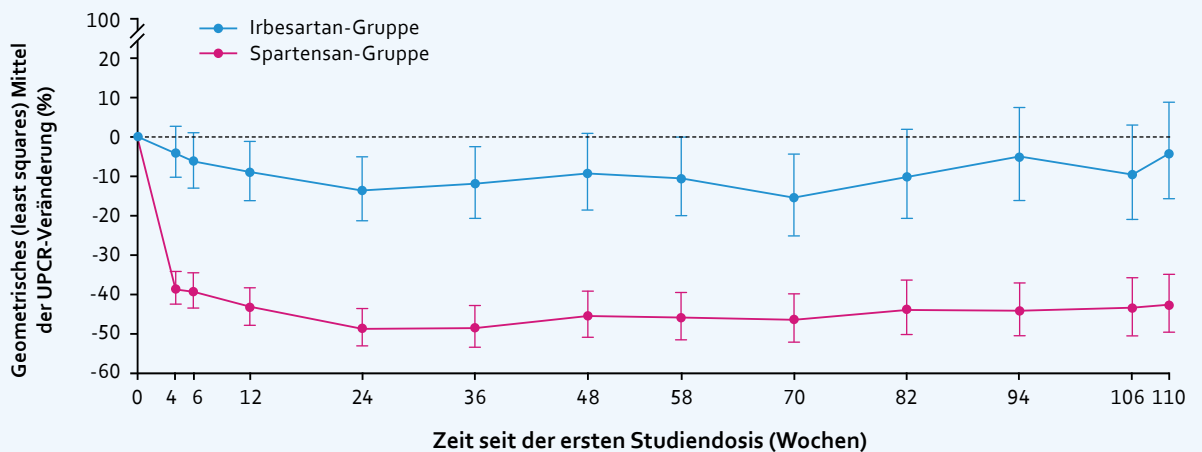
DEARA: DUALE ENDOTHELIN-ANGIOTENSIN-REZEPTOR-ANTAGONIS- TEN

Durch die gleichzeitige Blockade der Bindung von Endothelin-1 und Angiotensin-II an die ETA- und AT1-Rezeptoren des Nephrons können im Vergleich zu einer alleinigen RAS-Blockade zusätzliche protektive Mechanismen aktiviert werden, die die Progression einer IgA-Nephropathie weiter reduzieren können [39, 40]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bislang nur mit einer RAS-Blockade behandelte Patienten mit einer IgA-Nephropathie von einem Switch auf den DEARA Sparsentan profitieren. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt, den möglichen Wechsel auf DEARA alternativ zur RASi mit oder ohne gleichzeitige SGLT2-Inhibition zu prüfen [2].

In der multizentrischen doppelblinden randomisierten aktiv kontrollierten PROTECT-Studie wurden insgesamt 406 erwachsene Patienten mit einer IgA-Nephropathie (Proteinurie >1 g/Tag; eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) und einer mindestens zwölf Wochen andauernden maximal dosierten RASi im Verhältnis 1 : 1 entweder mit 200 mg Sparsentan oder 150 mg Irbesartan behandelt. Nach zwei Wochen wurden die Dosierungen auf 400 mg Sparsentan und 300 mg Irbesartan erhöht, dies entspricht einer maximal austherapierten RAS-Blockade. Die verblindete Behandlungszeit betrug 110 Wochen, und als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der UPCR gegenüber Baseline nach 36 Wochen festgelegt. Als wichtige sekundäre Endpunkte wurde die Rate der eGFR-Änderung über 52- und 104-Wochen-Perioden sowie die Veränderung der eGFR vom Ausgangswert bis Woche 114 definiert. An das Ende der Verblindungsphase schloss sich nach einer vierwöchigen Behandlungspause eine offene Verlängerungsstudie von 156 Wochen mit Sparsentan-Dosierungen von 200 mg oder 400 mg pro Tag an (PROTECT-Open Label Extension). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 46,6 Jahren in der Sparsentan-Gruppe und 45,4 Jahren in der Irbesartan-Gruppe. Das Geschlechterverhältnis Männer/Frauen betrug etwa 2 : 1. Die rekrutierten Patienten hatten mit einer eGFR von etwa 60 ml/min/1,73 m² und einer Proteinurie von 1,8 g/Tag ein hohes Progressionsrisiko [41, 42] (■ **Abb. 8**).

Abbildung 8
PROTECT-Studie: Entwicklung der Proteinurie gemessen als UPCR bei Patienten mit einer IgAN unter einer Behandlung mit Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan; primärer Studienendpunkt [42]

Abkürzung
UPCR = Urin-Protein-Kreatinin-Ratio



Anzahl der Patienten

Irbesartan-Gruppe	202	188	186	177	181	170	168	158	155	152	141	133
Sparsentan-Gruppe	202	198	197	194	191	186	182	182	178	174	172	156

Nach 36 Wochen kam es in der Sparsentan-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie um 49,8 % im Vergleich zu 15,1 % unter Irbesartan. 31 % der Patienten erreichten unter Sparsentan eine vollständige Remission mit einer Proteinurie <0,3 g/Tag im Vergleich zu 11 % unter Irbesartan. Unter der Therapie mit Sparsentan war der eGFR-Verlust geringer als in der Irbesartan-Gruppe (-2,7 vs. 3,8 ml/min/1,73 m²/Jahr). Zwischen der Abnahme der Proteinurie und dem eGFR-Verlust besteht eine direkte Beziehung. Patienten, die unter Sparsentan eine Proteinurie von <0,3 g/Tag erreichten, verloren durchschnittlich nur 0,7 ml/min/1,73 m²/Jahr, Patienten mit >1 g/Tag durchschnittlich 6,3 ml/min/1,73 m²/Jahr [42, 43]. Im Vergleich zu Irbesartan traten in der Sparsentan-Gruppe mehr Hypotonien auf (n = 26 vs. n = 8). Außerdem berichteten die Patienten in der Sparsentan-Gruppe etwas häufiger über periphere Ödeme (n = 31 vs. n = 24) und Schwindel (n = 30 vs. n = 13) [42]. Unter Experten werden diese Nebenwirkungen überwiegend als nicht klinisch relevant betrachtet und das Nebenwirkungsprofil als gut verträglich eingeordnet.

Die PROTECT-Studie konnte nicht den Effekt einer gleichzeitigen Anwendung von Sparsentan und einem SGLT2-Hemmer untersuchen, da dieser für die CKD noch nicht zugelassen war. Um erste Daten zur Wirksamkeit einer Kombination von Sparsentan und SGLT2-Inhibition zu generieren, wurden 23 Patienten mit einer IgA-Nephropathie im Rahmen einer Real-World-Studie beobachtet, die alle mit RASi und SGLT2-Inhibitor behandelt waren. Ein signifikanter Anteil der Patienten wurde vorher oder zeitgleich auch mit Nefecon behandelt. Der RASi wurde gegen Sparsentan ausgetauscht (■ **Abb. 9**). Nach 22 Wochen ergab sich eine mittlere Reduktion der UPCR von 60 %. Bei der letzten Auswertung nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr (n = 17 Patienten) wurde eine mittlere UPCR-Reduktion von 69 % im Vergleich zum Ausgangswert dokumentiert. Jeder dritte Patient erreichte eine volle Remission. Sparsentan wurde gut vertragen, die Raten an Hypotension, peripheren Ödemen und Schwindel waren niedriger als in der PROTECT-Studie [44, 45]. In der SPARTACUS-Studie wurde die Kombination von Sparsentan mit einem SGLT2-Inhibitor bei insgesamt 60 Patienten unter kontrollierten Bedingun-

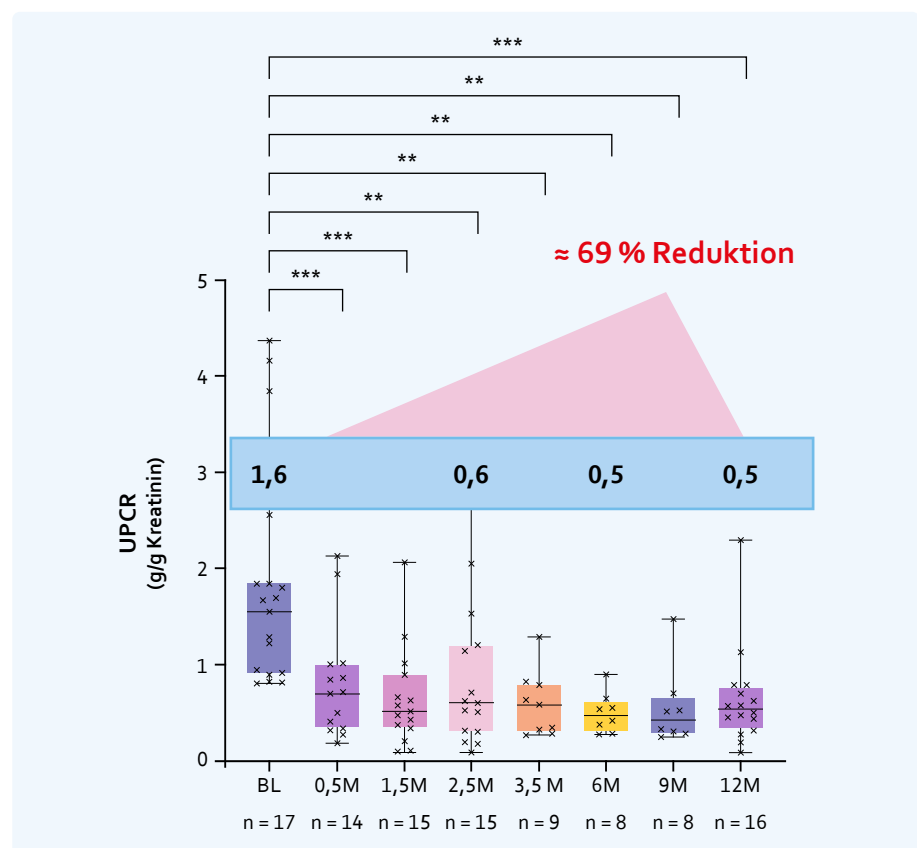


Abbildung 9
Real-World-Daten zur Entwicklung der Proteinurie bei Patienten mit einer IgA-Nephropathie unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor und Sparsentan; modifiziert nach [44, 45]

Abkürzungen
SGLT2i = Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor
UPCR = Urin-Protein-Kreatinin-Ratio
BL = Baseline
M = Monate

gen geprüft. Es ergab sich nach 24 Wochen eine Senkung der UACR im Vergleich zum Ausgangswert um 55,8 % [46, 47]. Die SPARTAN-Studie untersuchte an zwölf Patienten mit einer IgA-Nephropathie die Wirksamkeit von Sparsentan als First-Line-Therapie. Es konnte nach 24 Wochen eine Reduktion der UPCR von 68,9 % dokumentiert werden [48].

WEITERE THERAPIEOPTIONEN IN DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG

Atrasentan ist ein selektiver Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist, der 2025 in den USA eine beschleunigte Zulassung für die Behandlung der Proteinurie bei primärer IgA-Nephropathie erhalten hat. Im Vergleich zu Placebo (-3,1 %) konnte Atrasentan die UPCR nach 36 Wochen um 38,1 % senken. Atrasentan kann zusätzlich zu einer RAS-Inhibition eingesetzt werden und führt auch in der Kombination mit einer SGLT2-Inhibition zu einer klinisch relevanten Reduktion der Proteinurie [49, 50]. Eine Zulassung zur Therapie der IgAN im europäischen Raum besteht derzeit noch nicht.

KOMBINATIONSTHERAPIE DER IGA-NEPHROPATHIE

Die Leitlinien empfehlen ausdrücklich, bei Risikopatienten mit einer IgA-Nephropathie sowohl immunologische Therapieoptionen (wie Nefecon) und eine CKD-Therapie (wie Sparsentan) kombiniert einzusetzen. Allerdings gibt es bislang nicht zu jeder möglichen Kombination entsprechende klinische Studien, die Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht haben, weshalb ein kombinierter Einsatz jeweils patientenindividuell zu prüfen ist. Mit zunehmender Verfügbarkeit von weiteren Therapieoptionen wird es deshalb darauf ankommen, unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen den Therapieverlauf der Patienten mit neuen Wirkstoffkombinationen besonders sorgfältig zu dokumentieren und die Ergebnisse vor dem Hintergrund zu diskutieren, mit welchen Kombinationen bei guter Verträglichkeit die besten Remissionsquoten erreichbar sind [2, 9].

FAZIT

- Die IgA-Nephropathie ist eine seltene Form der Glomerulonephritis bei meist jüngeren Menschen, bei der eine Proteinurie von $\geq 0,5$ g/Tag mit einem hohen Progressionsrisiko bis zum Nierenversagen assoziiert ist.
- Für die Verdachtsdiagnose ist neben dem Nachweis einer Proteinurie der Nachweis einer Hämaturie hilfreich. Die Diagnose einer IgA-Nephropathie kann nur mit einer Biopsie gesichert werden.
- Die neue KDIGO-Leitlinie definiert als Behandlungsziel das Erreichen des physiologischen eGFR-Verlustes von $< 1 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{Jahr}$ und eine Reduktion der Proteinausscheidung auf $< 0,5$ g/Tag, idealerweise auf $< 0,3$ g/Tag oder niedriger.
- Zur Behandlung empfiehlt die Leitlinie den gleichzeitigen Einsatz von immunologischen Therapieoptionen und einer optimierten CKD-Basistherapie mit Einsatz von RASi oder DEARA kombiniert mit einer SGLT2-Inhibition.
- Neue Therapieoptionen für die immunologische Therapie, wie die BAFF/APRIL-Blockade, CD38-Depletion und Komplementblockade sind mit jeweils mehreren Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung.

LITERATUR

1. Tangri N et al. From progression to remission: a new paradigm for success in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2026;109(1):17–21
2. Rovin B et al. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int* 2025;108, Suppl 4S:S1–S71
3. Pitcher D et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(6):7278–738
4. Stamellou E et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9(1):67
5. Stamellou E et al. Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clin Kidney* 2024;17(8):sfae230
6. Faucon AL et al. Albuminuria predicts kidney events in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Trans* 2025;40(3):465–474
7. Schippers A et al. Mucosal Addressin Cell-Adhesion Molecule-1 Controls Plasma-Cell Migration and Function in the Small Intestine of Mice. *Gastroenterology* 2009; 137(3):924–933
8. Girndt M et al. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(6):85–91
9. S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, März 2025, AWMF-Reg.Nr. 090-003, Kapitel 1, Abbildung 1
10. Rauen T et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA-Nephropathy. *Kidney Int* 2020;98(4):1044–1052
11. Lv J et al. Effect of oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA-Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(19):1888–1898
12. Lafayette R et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10405):859–870
13. Barratt J et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023;103(2):391–402
14. Seikrit C, Pabst O. The immune landscape of IgA induction in the gut. *Semin Immunopathol* 2021;43(5):627–637
15. Schneider P, The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* 2005;17:282–289
16. Perkovic V et al. Sibeprenlimab in IgA Nephropathy – Interim Analysis of a Phase 3 Trial. *N Engl J Med* 2026;394:635–646
17. Lafayette R et al. A Phase 3 Trial of Atacicept in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2026;394(7):642–657
18. Madan A et al. Results from Longer Follow-Up with Povetacicept, an Enhanced Dual BAFF/APRIL Antagonist, in IgA Nephropathy (RUBY-3 Study): FR-PO854. *J Am Soc Nephrol* 2024;35(10S)
19. Suan D et al. Can autoimmune disease be cured by deep CD19+ cell depletion? *J Immunol* 2025;214(6):1075–1092
20. Floege J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study assessing the efficacy and safety of felzartamab for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2025;108(4): 695–706
21. Barratt J et. Safety, tolerability, and efficacy of mezagitamab (TAK-079) as add-on to standard-of-care therapy in individuals with primary IgA nephropathy: week 96 data from an open-label phase 1b study. Poster FR-PO080 presented at: Am Soc Nephrol (ASN) Kidney Week Annual Meeting; Nov 5-9, 2025; Houston, Texas, USA

22. Perkovic V et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2025;392:531–543
23. Barratt J et al. IMAGINATION: a global phase III trial of R07434656, an antisense oligonucleotide inhibitor of complement factor B, in IgA nephropathy. *Kidney Int Rep* 2024;9(4):S147
24. Lafayette R et al. Efficacy and Safety of Ravulizumab in IgA Nephropathy: A phase 2 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2025;36(4):645–656
25. Barratt R et al. Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19(4):452–462
26. Lafayette RA et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2016;28(4):1306–1313
27. Barratt J et al. Iptacopan in IgA Nephropathy – Final 24-Month Data. *N Engl J Med*, March 28, 2026. Doi: 10.1056/NEJMoa2600743
28. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. *Semin Nephrol* 2015;35(2):125–136
29. Kohan DE et al. Physiology of endothelin and the kidney. *Compr Physiol* 2011;1(2):883–919
30. Fligny C et al. Endothelin and podocyte injury in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;172:120–138
31. Campbell KN et al. Practical Considerations for the Use of Sparsentan in the Treatment of Patients with IgAN in Clinical Practice. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2023;16:281–291
32. Barratt J et al. Therapy of IgA nephropathy: time for a paradigm change. *Front Med (Lausanne)* 2024 Aug 15;11:1461879
33. Park CH et al. BOP and Kidney Disease Progression in Advanced CKD: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort and KoreaN Cohort Study for Outcome in Patients with CKD Studies. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2025;20(9):1179–1189
34. Bagchi S et al. Supportive Management of IgA Nephropathy With Renin-Angiotensin Blockade, the AIIMS Primary IgA Nephropathy Cohort (APPROACH) Study. *Kidney Int Rep* 2021;6:1661–1668
35. EMPA-KidneyCollaborative Group. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024 Jan; 12(1):51–60
36. Wheeler et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021 Jul;100(1):215–224
37. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446
38. Mach F et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2025;46(42):4359–4378
39. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877–R884
40. Wang M. Renoprotective effects of sparsentan: clinical trial evidence in IgA nephropathy and FSGS. *Nat Rev Nephrol* 2024;20(1):6
41. Heerspink HJL et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023;401:1584–1594
42. Rovin BH et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10417):2077–2090
43. Heerspink HJL et al. Association between Complete Proteinuria Remission and Kidney Function in the Phase 3 PROTECT Trial of Sparsentan in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2026;21(4) :578-592

44. Schanz M et al. First real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2025;18(1):sfae394
45. Schanz M et al. Sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. In Preparation – PRELIMINARY DATA 2026
46. Ayoub I. Concomitant Sparsentan (SPAR) and SGLT2 Inhibitors in Adults with IgA Nephropathy in the Ongoing Phase 2 SPARTACUS Trial. Abstract FR-PO849 presented at the ASN Kidney Week Annual Meeting 2024, October 24-27, San Diego, USA
47. Ayoub IM et al. SPARTACUS-Data, Abstract Nr. 1916, presented at ERA 2025, Vienna
48. Cheung CK et al. Sparsentan (SPAR) as First-Line Treatment of Incident Patients with IgA Nephropathy: Interim Analysis of the SPARTAN Trial. Abstract FR-OR63 presented at the ASN Kidney Week Annual Meeting 2024, October 24-27, San Diego, USA
49. Heerspink HJL et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2025;392(6):544–554
50. Heerspink HJL et al. Efficacy and Safety of Atrasentan in Patients with IgA-Nephropathy Receiving Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Amer Soc Nephrol* March 29, 2026

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firmen treten als Sponsor auf: STADAPHARM und CSL Vifor mit je 19.000 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 44.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Jörg Latus erhielt Honorare von Bayer Vital, CSL Vifor, Daiichi Sankyo, Grifols, Novartis, Sanofi, STADAPHARM, Swedish Orphan Biovitrium, Takeda.

Dr. med. Claudia Seikrit erhielt Honorare von CSL Vifor, Novartis, Ozuka, STADAPHARM, Sobi sowie Forschungsunterstützung von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) KFO 5011, Project ID 445703531.

Dr. med. Sarah Rudolf erhielt Honorare von Astra Zeneca, Astellas Pharma, Bayer Vital, CSL Vifor, Norgine.

Referenten

Prof. Dr. med. Jörg Latus
Robert Bosch Krankenhaus GmbH
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart

Dr. med. Claudia Seikrit
Universitätsklinikum Aachen, AÖR
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Dr. med. Sarah Rudolf, MHBA
Nierenzentrum Wiesbaden
von-Leyden-Str. 23
65191 Wiesbaden

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©ksandrphoto – freepik.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) ist FALSCH?

- An einer IgAN erkranken eher jüngere Menschen, die über einen langen Zeitraum beschwerdefrei bleiben.
- Die Diagnose einer IgAN wird oft erst zu einem Zeitpunkt entdeckt, wenn mehr als die Hälfte aller Nephronen bereits zerstört sind.
- Die Höhe der Proteinurie korreliert mit der Zeit bis zum Nierenversagen.
- Eine UACR >300 mg/g Kreatinin gilt als spezifischer Biomarker für die Prognose der IgAN.
- Die Diagnose einer IgA-Nephropathie kann nur durch eine Nierenbiopsie gesichert werden.

? Welches Ziel hat die KDIGO für die Behandlung der IgAN festgelegt?

- Proteinurie <1 g/Tag (oder Äquivalent)
- UACR <500 mg/g Kreatinin
- eGFR-Verlust <1 ml/min/1,73 m² und Proteinurie <0,5 g/Tag (oder Äquivalent), idealerweise <0,3 g/Tag (oder Äquivalent)
- eGFR-Verlust <2 ml/min/1,73 m² und Proteinurie <1 g/Tag (oder Äquivalent), idealerweise <0,5 g/Tag (oder Äquivalent)
- Mindestzeitraum von der biopsischen Diagnose einer IgAN bis zur Dialysepflicht von 20 Jahren

? Welche Aussage zur Diagnose einer IgA-Nephropathie ist richtig?

- Der Nachweis von Akanthozyten im Urinsediment sichert die Diagnose einer IgAN.
- Bei Patienten mit einer IgA-Vaskulitis und petechialen Blutungen überwiegen an den Unterschenkeln besteht kein Risiko für eine gleichzeitige Nephropathie.
- Zur Bestimmung einer signifikanten Proteinurie ist in der Praxis zwingend eine 24-Stunden-Sammelurinbestimmung gefordert.
- Eine Mikrohämaturie zusätzlich zur Proteinurie bei jüngeren Patienten erhöht den Verdacht auf eine IgAN, der fachärztlich abgeklärt werden sollte.

- Ein Patient mit einer IgA-Nephropathie fällt in der Praxis dadurch auf, dass er aufgrund der Ansammlung von IgA-Komplexen im glomerulären Mesangium und der dadurch ausgelösten Inflammation bereits im Anfangsstadium der Erkrankung beidseitig klopfschmerzhaft Nierenlager hat.

? Welche Wirkstoffgruppe wird in den aktuellen 2025 KDIGO-Leitlinien NICHT zur Behandlung von Patienten mit einer IgAN empfohlen?

- SGLT2-Inhibitoren
- RAS-Inhibitoren
- Duale Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (DEARA) als Alternative zu RASi
- Nefecon
- Calcium-Antagonisten

? Welche Aussage zur Therapie einer IgAN gemäß 2025 KDIGO-Leitlinien ist richtig?

- Immunologische Therapie und supportive Basistherapie sollten bei allen Patienten gleichzeitig erwogen werden.
- Systemische Glucocorticoide sind im Rahmen einer immunologischen Behandlung keine Therapie der ersten oder zweiten Wahl.
- Budesonid in der „targeted release“-Formulierung als Nefecon wird zur immunologischen Therapie empfohlen.
- Der DEARA Sparsentan kann alternativ zu einer RAS-Inhibition im Rahmen der supportiven Basistherapie eingesetzt werden.
- Alle Aussagen sind richtig.

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu aktuell in der Entwicklung befindlichen neuen immunologischen und antiinflammatorischen Optionen zur Behandlung der IgAN ist richtig?

- Mit einer Blockade der Zytokine BAFF und/oder APRIL kann die UPCR im Vergleich zu Placebo um mindestens 40 % reduziert werden.
- Unter einer BAFF/APRIL-Blockade wird spezifisch nur die IgA-Konzentration gesenkt.
- Felzartamab ist ein neuer monoklonaler Antikörper zur Depletion von CD20-positiven B-Zellen, der subkutan appliziert wird.
- Bei einer Komplementblockade mit Iptacopan ist ein ausreichender Impfschutz der Patienten erstmals nicht notwendig.
- Zu dem Anti-APRIL-Antikörper Siprenlimab liegen bereits Daten zur Langzeitwirksamkeit und zu den Rezidivraten nach Therapieende vor.

? Welcher Zielblutdruck wurde bei Patienten mit einer IgAN in den 2025 KDIGO-Leitlinien definiert?

- <140/80 mmHg
- <130/80 mmHg
- <120/70 mmHg
- <110/60 mmHg
- Ein Zielblutdruck wurde nicht festgelegt, weil der unter einer RAS-Blockade automatisch im prognostisch relevanten Bereich liegt.

? Welche allgemeinen KDIGO-Empfehlungen im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer IgAN in der Praxis sind richtig?

- Kochsalzrestriktion <5 g/Tag, Trinkmenge 1,5 bis 2 l/Tag
- Kontrolle der Proteinzufuhr (Supplementation von Protein erfragen)
- Nikotinkarenz, Verzicht auf E-Zigaretten
- Normwertiger BMI, Korrektur aller Komponenten des metabolischen Syndroms
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu Verlauf und Therapie einer IgAN ist FALSCH?

- Je mehr Nephrone durch die Erkrankung verloren gehen, desto wichtiger wird die supportive Basistherapie.
- Je früher eine IgAN diagnostiziert wird, desto mehr Filtrationsleistung kann durch eine immunologische Therapie erhalten werden.
- Das therapeutische Fenster zur Bekämpfung der Ursachen des Nephronverlustes wird umso kleiner, je später eine IgAN diagnostiziert wird.
- Immunologische Therapieoptionen haben laut Leitlinie bei der Behandlung der IgAN im gesamten Krankheitsverlauf keinen Stellenwert.
- Im frühen Krankheitsstadium kann bereits eine Proteinurie bestehen, die eGFR ist aber noch normal.

? Welche Aussage zur supportiven Basistherapie der IgAN ist richtig?

- Ein DEARA sollte immer mit einem RAS-Inhibitor kombiniert werden, um die Wirksamkeit noch weiter zu erhöhen.
- Der DEARA Sparsentan kann bei Patienten mit einer IgAN mit SGLT2-Inhibitoren kombiniert werden.
- SGLT2-Inhibitoren sind ausschließlich für die Behandlung einer CKD zugelassen und dürfen deshalb bei Patienten mit einer IgAN nicht verordnet werden.
- Der selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist Atrasentan darf nicht mit einem RAS-Inhibitor kombiniert werden, weil die Blutdrucksenkung unter einer gleichzeitigen Hemmung von Endothelin und Angiotensin II nicht toleriert wird.
- Die RAS-Inhibition führt zu einer Druckentlastung des Glomerulums durch Vasodilatation des Vas afferens.