

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

IgA-nephropathia: klinikai jellemzők és terápiás lehetőségek

FEKETE Alexandra¹, HUSZÁR Liliána², DOLGOS Szilveszter³¹Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, IV. Belgyógyászat, Budapest²Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Általános Belgyógyászat, Budapest³NephroHome Vesegyógyászati Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Az immunglobulin-A-nephropathia (IgAN) nemcsak a leggyakoribb primer glomerularis betegség, hanem a krónikus vesekárosodás egyik vezető oka világszerte. Habár a betegek tünetei különböző klinikai képet mutathatnak – a tünetmentes vizeleteltérésektől kezdve a rapidan progrediáló glomerulonephritiséig –, a diagnosztika alapja mai napig a vesebiopsziás minta domináns vagy kodomináns IgA-festődése.

Jelenleg a kezelés sarokkövét a széles körű, rizikófaktorok optimalizálására törekvő szupportív konzervatív terápia jelenti. Bizonyos esetekben szisztémás immunszuppresszív szerek bevezetése szükséges, amely további javulást eredményezhet, ugyanakkor alkalmazásuk pontos klinikai előnye a lehetséges infekatív és metabolikus mellékhatások miatt továbbra is vita tárgyát képezi. A betegség patofiziológiájának közelmúltbeli alaposabb megismerése segítette, hogy a konzervatív kezelési szemlélet mellett a bél-vese tengely szereplőit, B-lymphocyták érési útját és a komplementkaskádát érintő potenciális terápiás célpontok váljanak ismertté. Cikkünkben röviden áttekintjük az IgA-nephropathia patofiziológiáját, diagnosztikai módszereket, a prognózis előrejelzését és a kezelést érintő legfrissebb kutatási eredményeket.

Kulcsszavak: IgA-nephropathia, konzervatív terápia, bél-vese tengely, komplementkaskád

IgA nephropathy: clinical features and therapeutic options

Fekete A, Huszár L, Dolgos Sz.

Summary – Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is not only the most common primary glomerular disease, but also a leading cause of chronic kidney disease worldwide. Although patients may present with various clinical presentations – ranging from asymptomatic urine abnormalities to rapidly progressive glomerulonephritis – the gold standard diagnostic feature still remains the appearance of dominant or co-dominant IgA staining on the kidney biopsy specimen.

Currently, supportive conservative therapy aimed at optimising several risk factors is the cornerstone of treatment. In some cases, the administration of systemic immunosuppressive agents may be necessary and may lead to further improvement, but the exact clinical benefit of their use remains a matter of debate due to possible infectious and metabolic side effects. In addition to the conservative treatment approach, recent advances in our understanding of the disease's pathophysiology have been helping to identify potential therapeutic targets attacking the gut-kidney axis, B-lymphocytes maturation pathway and the complement cascade, changing the traditional conservative treatment paradigm. In our article, we briefly review the pathophysiology, diagnostic methods, outcome prediction of IgA nephropathy and the latest developments concerning treatment standards.

Keywords: IgA nephropathy, conservative treatment, gut-kidney axis, complement cascade

Levelező szerző:

Dr. Fekete Alexandra,
Uzsoki Utcai Kórház, IV. Belgyógyászat;
1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.
E-mail: alexandra.fekete92@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.020>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(4):172-80.

Bevezetés

Az IgA-nephropathia (IgAN), más néven Berger-kór, világszerte az egyik leggyakoribb primer glomerularis betegség, amely először 1968-ban került leírása. Etiopatogenezisét a széles körben elfogadott „multi-hit” hipotézis magyarázza, amelyben központi szerepet játszik a csökkent galaktozilációjú IgA1 (Gd-IgA1), és ezen molekulákat, mint antigént felismerő, Gd-IgA1-ellenes autoantitestek alkotta keringő immunkomplexek lerakódása a glomerularis mesangiumban. A betegség klinikuma széles skálán mozog, kezdve a tünetmentes haematuriától, proteinuriától egészen a rapidan progrediáló glomerulonephritis (RPGN) súlyos formájáig. Leggyakrabban rekuráló makroszkópos haematuria és krónikus nephritisszindróma képében jelenik meg. A diagnózis felállításához minden esetben szükséges a vesebiopsziás minta szövettani és immuno-fluoreszcens vizsgálata. A klinikai lefolyás is jelentős heterogenitást mutathat, mivel az esetek negyede 10 éven belül végstádiumú veseelégtelenségig progrediálhat, kiemelten fontos a gyors progresszióra hajlamos betegek időben történő felismerése és az adekvát kezelés elkezdése.

Az utóbbi időben egyre több kutatás irányul az IgAN új terápiás lehetőségeinek keresésére. Az optimális szupportív kezelés továbbra is az életmódterápiára és a nem immunmoduláló gyógyszerek alkalmazására (ACEi/ARB, SGLT-2-receptor-gátlók, endothelin-A-receptor-antagonisták) épül. Bizonyos esetekben azonban szisztémás immunszuppresszió (szteroidterápia vagy egyéb) bevezetésére van szükség, amely további javulást eredményezhet, ugyanakkor számolni kell a szisztémás kortikoszteroidterápia súlyos fertőzéseket előidéző és anyagcserét felborító mellékhatásával. IgAN esetén a gyógyszeres terápiás lehetőségeink korlátozottak, ezért jelenleg is folyamatban vannak a betegség lefolyását, immunológiai folyamatait moduláló szerekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok, mint például a célzott hatóanyag-leadású, közvetlenül a bálnyálkahártya sejtjein ható szteroidkészítmények, illetve egyéb útvonalakat, mint például a B-lymphocyt-aktiváló citokineket és a komplementkaskád befolyásoló gyógyszerek.

Összefoglaló közleményünk célja az IgA-nephropathia patofiziológiájának, diagnosztikájának és terápiás lehetőségeinek rövid áttekintése, amely segítséget nyújthat a gyakorló klinikusoknak a mindennapi betegellátás során.

Epidemiológia

Az IgA-nephropathia az egyik leggyakoribb primer glomerulopathia, éves incidenciája 0,2-5/100 000 fő (1). Egy nemzetközi vesebiopsziás minták eredményeinek kiértékeléséből készült felmérés kimutatta, hogy Európában és Észak-Amerikában a glomerularis betegségek 22, illetve 11 százalékáért felelős (2), míg a kelet-ázsiai országokban a veseelégtelenség domináns okaként az összes primer glomerulonephritises eset 45 százalékát teszi ki (3). A betegség valódi gyakoriságának becslése azonban kihívást jelent, mert a különböző földrajzi régiókban jelentős különbségek mutatkoznak a vesebetegségek szűrésében és a diagnosztikus célból elvégzett vesebiopsziás gyakorlatban is. Vesebiopsziát csak akkor ajánlatos végezni, ha a kockázat-haszon arányt körültekintően mérlegelve, a beavatkozás eredménye segíti a diagnózist, és várhatóan megváltoztatja

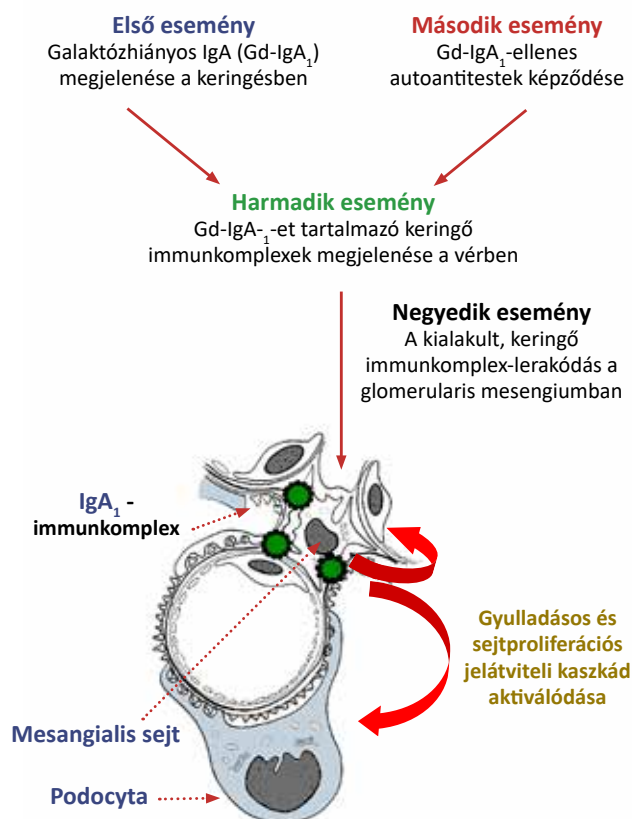
a kezelést és a prognózist. Ezek alapján ellenjavallatát képezi például képalkotó vizsgálaton látott már kis méretű vesék és a rossz corticomedullaris differenciálhatóság, amely a vesebetegség krónikus fennállását és a korlátozott reverzibilitását jelzi. A fokozott vérzésveszély miatt kontraindikáció lehet a nehezen kontrollált magas vérnyomás, meglévő coagulopathia is.

Az IgAN klinikai megjelenésének jelentős heterogenitása arra utal, hogy genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszhatnak az IgA-nephropathia kialakulásában és progressziójában. Bármely életszakaszban megjelenhet, leggyakoribb azonban a második és harmadik évtizedben. A nemek szerinti megoszlás az észak-amerikai és nyugat-európai népesség körében körülbelül 2:1 arányú a férfiak javára, míg Kelet-Ázsiában férfiak és nők egyenlő arányban érintettek (4). A betegség jelentőségét az adja, hogy az érintettek 20-40%-ánál végstádiumú veseelégtelenség alakul ki a diagnózist követő 10-20 éven belül (5).

Patogenezis

Az IgAN kialakulásában komplex, autoimmuneredetű folyamatok játszanak szerepet, amely a nyálkahártya-típusú IgA-immunválasz szabályozásának zavarából ered. A betegség patomechanizmusát a széles körben elfogadott „multi-hit” hipotézissel magyarázzák (1. ábra). E szerint négy esemény bekövetkezte szükséges a nephropathia kialakulásához:

1. ábra.
IgA-nephropathia kialakulása
a „multi-hit” hipotézis szerint



1. A betegeknel megjelenik és megemelkedik a galaktózhányos IgA1 (Gd-IgA1) típusú antitest szintje a keringésben.
2. Gd-IgA1-ellenes autoantitestek képződnek.
3. Keringő immunkomplexek jelennek meg a szérumban, amelyek Gd-IgA1-et tartalmaznak.
4. A Gd-IgA1-antigén IgG-komplex lerakódik a glomerulus mesangiumában. Az immunkomplexek nefritogén hatásúak. Aktiválják a gyulladásos és sejtproliferációs jelátviteli kaszkádokat, fokozzák a mesangialis mátrix termelődését. Az ellenőrizetlen lokális gyulladásos reakció végeredménye a glomerularis és interstitialis fibrosis lesz.

A fenti eseménysorozat elindításában és a betegség lefolyásának progressziójában bizonyos genetikai és környezeti tényezőknek is jelentős szerepe van.

Immunglobulin-A-típusú antitesteknek két izoformája létezik: IgA1 és IgA2, amelyek monomer vagy polimer formában vannak jelen a nyálkahártyákon és a keringésben egyaránt. IgA1 termelődése során az immunglobulin kapocsrégiójában meghatározott helyeken glikoziláción és szializáción megy keresztül. IgA-nephropathiások esetén patológiás, galaktózhányos O-glikánok jelenléte jellemzi ezt a régiót, amely neoepitópként antitestek termelését váltja ki. Az aberráns IgA-glikoziláció örökölhető tulajdonság, de önmagában nem elegendő feltétele a betegség kialakulásának (6). Ez a folyamat megfigyelhető a családban halmozódó és a sporadikus esetek egészséges rokonainál is, de az esetek többségében mégsem alakul ki vesebetegség. A Gd-IgA1 ellenes keringő ellenanyag szintje korrelálhat a betegség súlyosságával és kimenetelével (1). IgA, de főként IgG típusú autoantitestek képződését genetikai tényezők (fő hisztokompatibilitási komplex [MHC] különböző locus polimorfizmusai) is meghatározzák (7, 8).

Jelenleg is aktív klinikai vizsgálatok tárgyát képezi a Gd-IgA1 termelés pontos helyének a megismerése. A legtöbb eddigi megfigyelés a nyálkahártya-asszociált lymphoid szövet (MALT) eredetére utal. Ezt az a tény is alátámasztja, miszerint a makroszkópos haematuria általában egyidejűleg jelentkezik például a felső légúti infekciók során kialakult nyálkahártya-fertőzésekkel. Továbbá az immunkompleként lerakódó Gd-IgA1 a nyálkahártya-eredetű IgA-hoz hasonlóan polimer formában jelenik meg, illetve a kapocsrégiójuk mintázata is nagymértékű hasonlóságot mutat. Intenzív kutatás tárgyát képezi az orrgarat (NALT) és a gyomor-bél rendszer lymphoid szövete (GALT) is. *In vitro* vizsgálatok megerősítették, hogy a torokmandulában található B-lymphocyták Gd-IgA1-et termelhetnek, és a szérumban mért koncentrációjuk tonsillectomia után csökkenést mutat (9). Fokozott érdeklődés övezi a bél-vese tengelyt is, mivel a belek nyirokrendszere termeli a legtöbb IgA-t az emberi szervezetben. A közelmúltban egyértelmű összefüggést igazoltak az IgA-nephropathia kialakulása, a GALT és a bélmikrobiom működése között (10).

Bár az IgA szintézisét befolyásoló folyamatok nem teljesen ismertek, az eddigi vizsgálatok két jelátviteli fehérje: a BAFF (B-sejt-aktiváló faktor) és az APRIL (proliferációs ligand) kóroki szerepét vetik fel. Közös jelátviteli utakon keresztül elősegítik a nyálkahártya B-lymphocytáinak osztályváltását IgA-termelő plazmasejteké, amely galaktózhányos IgA túltermeléséhez vezethet. Kísérleti körülmények között megfi-

gyelték, hogy kommenzalista és patogén mikroorganizmusok alkotta mikrobiom jelenlétében BAFF-túltermelő egerekben IgAN fejlődött ki, ugyanakkor mindez csírámentes körülmények között nevelt állatokban nem történt meg (11). Egy 177, IgA-nephropathiás beteget vizsgáló tanulmányban az APRIL megemelkedett szérumkoncentrációja egyértelműen korrelált a súlyos klinikai tünetek (nagymértékű proteinuria, alacsony eGFR-érték) megjelenésével. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a bélmikrobiom és az említett, B-sejtfejlődést elősegítő TNF szupercsalád két ligandjának (BAFF, APRIL) emelkedett szintje szükséges a túlzott Gd-IgA termeléséhez (12).

A fentiekén túl további kutatások igazolták a komplementrendszer patogenetikai szerepét is. Kimutatták, hogy a mesangialis lerakódó immunkomplexek nemcsak C3-at és H-faktort (CFH), mint az alternatív útvonal komponenseit, hanem bizonyos betegcsoportokban a leptinútvonal termékeit (MBL-kötő szerinproteázok, C4d) is tartalmazzák. Az alacsony komplementszint megjelenése ritka a betegség lefolyás során, de a biopsziás mintában látható mesangialis C3-lerakódás önmagában független előrejelzője lehet a kedvezőtlen prognózisnak. Az alternatív útvonal szerepét tovább erősíti az a tény, hogy a H-faktorról rokon fehérjéket (CFHRP) kódoló gén deléciója, vagyis ezeknek a fehérjéknek a hiánya, védelmet nyújt a betegség ellen. A H-faktor a komplementrendszer legismertebb negatív szabályozója, és a CFHRP-k a H-faktorról versengenek a komplement kötéséért. Jelenlétük a H-faktort leszorítva tovább fokozza a rendszer aktivitását, így a betegség progresszióját (13).

IgA-nephropathia nemcsak *primer* glomerularis megbetegedésként, hanem számos esetben gyulladásos, illetve immunológiai eredetű kórállapotokkal társulva is előfordulhat. Ilyen esetekben *szekunder* IgAN-ról beszélhetünk. A leggyakoribb kórképeket az 1. táblázat foglalja össze. Elsődlegesnek vagy másodlagosnak definiált eseteket megkülönböztető specifikus szövettani jellemző nem ismert, kialakulásukban a primer nephropathiához hasonló, közös patofiziológiai folyamatok játszanak szerepek.

1. táblázat.
Szekunder IgA-nephropathiákhoz társuló leggyakoribb kórképek

Szisztémás autoimmun betegségek	spondylitis ankylopoetica, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus
Gastrointestinalis és májbetegségek	gyulladásos bélbetegségek (IBD), coeliakia, alkoholos és nem alkoholos májcirrhosis
Malignus betegségek	tüdőtumor, világos sejtes vesecarcinoma, non-Hodgkin- és Hodgkin-lymphoma, IgA-myeloma
Légzőszervrendszeri megbetegedések	sarcoidosis, cisztás fibrosis, bronchiolitis obliterans, tüdőfibrosis
Infekciók	HCV, HBV, HIV, tuberkulózis
Bőrbetegségek	dermatitis herpetiformis, psoriasis, erythema nodosum

Májcirrhosisban szenvedő betegek esetén mérhető emelkedett Gd-IgA1 szint az immunglobulinok károsodott hepaticus eliminációjára vezethető vissza. A gyulladásos bélbetegségben szenvedők körében észlelt gyakoriság a bélnyálkahártya gyulladásával és IgA1-et termelő B-lymphocyták számának, illetve aktivitásának növekedésével magyarázható. A gyulladásos bélbetegség aktivitása is összefüggést mutat a glomerulonephritis progressziójával. Az IBD-terápiában széles körben használt TNF- α -gátlók sikeresen indukálhatják a vesebetegség remisszióját is (14).

További differenciáldiagnosztikai szempontból fontos megemlíteni a Staphylococcus-infekcióhoz társuló IgA-domináns glomerulonephritist, egy ritka klinikai entitást, amelyet nehéz megkülönböztetni a primer IgA-nephropathiától, ahol a szisztémás fertőzés fennállása nem nyilvánvaló. Klinikailag az IgA-domináns infekció asszociálta glomerulonephritis egy Staphylococcus-bacteraemia mellett kialakult gyorsan progrediáló glomerulonephritis akut kezdete, normális komplementszintekkel és mesangialis IgA-lerakódással. Jelentőségét az adja, hogy antibiotikus terápia mellett szanálódhat, míg az immunosuppresszív kezelés a fennálló bacteraemia miatt végzetes lehet.

Klinikai megjelenés

A betegség számos megjelenési formája ismert a tünetmentes mikroszkópos haematuriától kezdve egészen a rapidan progrediáló glomerulonephritiséig.

A diagnosztizált esetek nagyobb része (50%) *makroszkópos haematuria* képében jelenik meg, amely gyakran valamilyen egyidejűleg zajló fertőzéssel társul. A haematuriás epizódokat általában bakteriális mandulagyulladás vagy vírusos felső légúti fertőzések provokálják. Fontos kihangsúlyozni, hogy míg poststreptococcalis glomerulonephritis esetén a haematuria, a nephritisszindróma klinikai megjelenése hetekkel később jelentkezik (angol terminológiában postpharyngitic glomerulonephritis), addig IgAN esetén a macrohaematuria az infekcióval egy időben vagy azt követően egy-két nappal kezdődik (angol terminológiában synpharyngitic glomerulonephritis). Az akut epizód során előfordulhat hőemelkedés, láz, továbbá a vesetok feszülése következtében derék- vagy lágyéktáji fájdalom. A vizelet színének megváltozása következtében ezek az esetek korán kerülhetnek felismerésre, emiatt lefolyásuk is általában kedvezőbb.

Az esetek további 30-40%-ánál *aszimptomatikus, mikroszkópos haematuria* és különböző mértékű, de általában enyhébb mértékű *proteinuria* figyelhető meg. Gyakran véletlenül kerülnek felismerésre rutin-vizeletvizsgálat során. Ezeknek a betegeknek a 20-25%-ánál előfordulhat egy-egy felső légúti gyulladás kapcsán jelentkező makroszkópos haematuria is. A betegség egyértelmű kezdetét a klinikai tünetek hiánya miatt nehéz meghatározni, a diagnózis felállításakor gyakran már a krónikus nephritis klinikai képe, a hypertonia és valamilyen fokú vesekárosodás is jelen van.

Az esetek fennmaradó 10%-ában IgAN vagy *rapidán progrediáló glomerulonephritis* (RPGN), vagy ritkábban *nephrosisszindróma* tünetegyütteseként jelenik meg. RPGN-re a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) legalább 50%-os, gyors ütemű (három hónap vagy annál rövidebb idő alatti) csökkenése jellemző. A szövettani vizsgálat gyakran

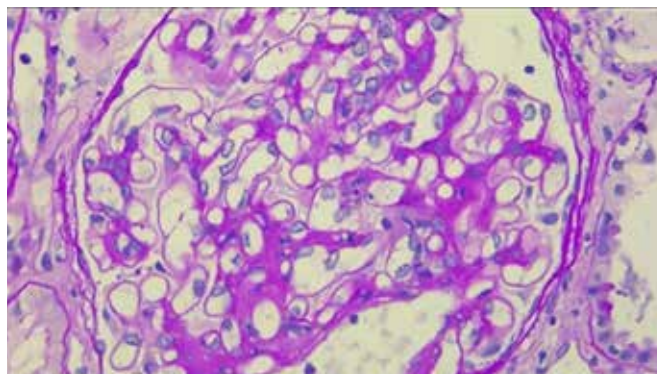
mutat félholdképződést a vizsgált glomerulusok több mint felében. Egy IgAN-tanulmányban a vizsgált RPGN-nel járó esetek 42,5%-ánál már a diagnózis felállítását követően egy évvel progresszív veseelégtelenség kialakulását észlelték az alkalmazott immunosuppressziós kezelés ellenére is, amely jól mutatja az RPGN képében megjelenő esetek rendkívül kedvezőtlen prognózisát. Nephrosisszindróma esetén a betegek hypalbuminaemiával, oedemaképződéssel jelentkezhetnek. A vesebiopsziás minta mesangialis IgA-lerakódást és kiterjedt podocyta-károsodást is igazol, sejtproliferáció nem minden esetben észlelhető. A terápiás különbségek miatt fontos elkülöníteni a gyakoribb, nephroticus mértékű fehérjeürítéssel, de hypalbuminaemiával nem járó esetektől.

IgAN esetén a vesekárosodás általában krónikus formában, fokozatosan progrediál, kivéve RPGN fennállása esetén. Ilyenkor a klinikum oligoanuriával járó akut veseelégtelenség tüneteiben jelenik meg, gyakran makroszkópos haematuria mellett. Utóbbi háttérben általában vörösvértest-cilinderek okozta tubularis obstrukció és hem indukálta tubuluskárosodás áll (1, 15).

Szövettan és kockázati besorolás

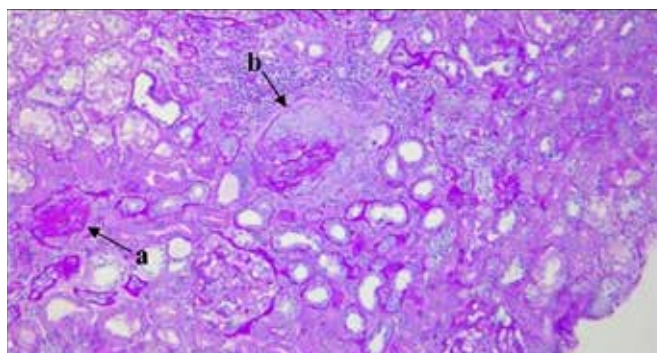
A betegség diagnosztizálásához elengedhetetlen a vesebiopszia elvégzése, valamint a szövettani mintákon a mesangialis IgA-depozitumok jelenléte.

2. ábra. IgAN fénymikroszkópos szövettani képe, PAS-festés: halvány lila színben jelöli a felszaporodott mesangialis mátrixot



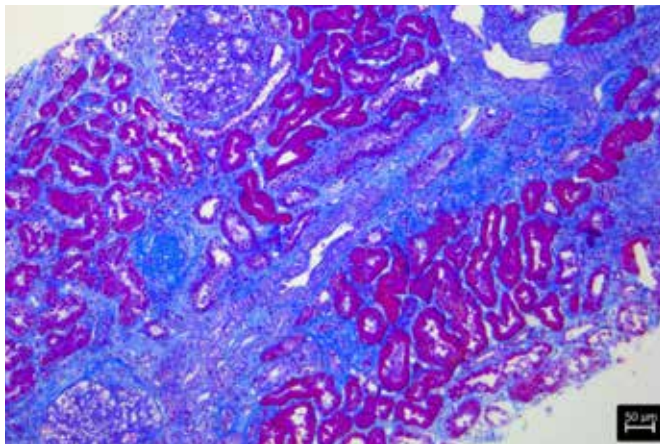
Forrás: Dr. Kardos Magdolna főorvos asszony képanyagából – Semmelweis Egyetem

3. ábra. IgAN PAS-festéssel: glomerulosclerosis (a) és félholdképződés (b)



Forrás: Dr. Kardos Magdolna főorvos asszony képanyagából – Semmelweis Egyetem

4. ábra. IgAN szövettani képe trichromfestéssel: kék szín jelöli az interstitialisan felhalmozódó kötőszövetet



Forrás: Dr. Kardos Magdolna főorvos asszony képanyagából – Semmelweis Egyetem

A fénymikroszkópos képet a glomerulusok különböző fokú károsodása jellemzi a minimális vagy akár diffúz mesangialis proliferációtól a glomerularis sclerosisig. Utóbbi tubularis atrophia és interstitialis fibrosis kíséretében a betegség krónikus fennállására utalhat (2–4. ábra).

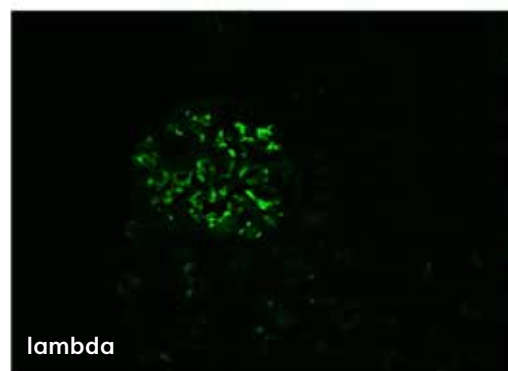
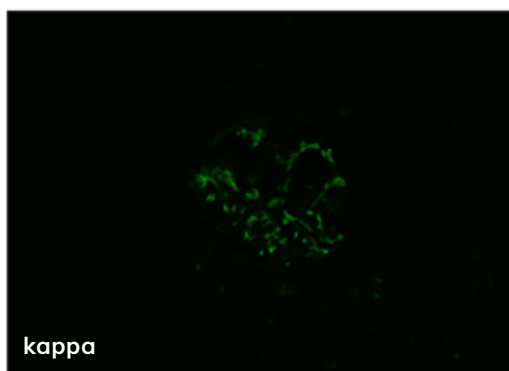
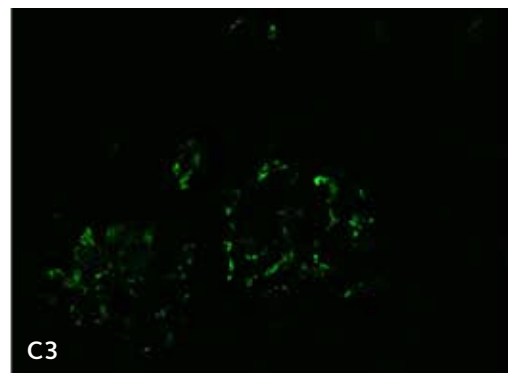
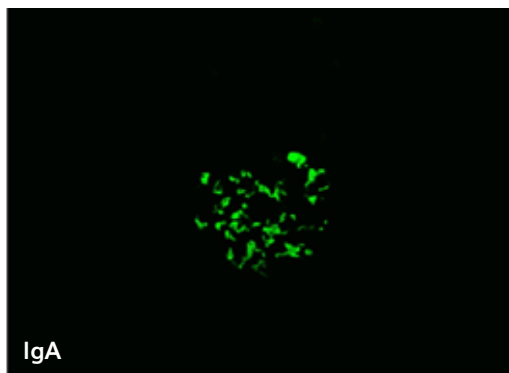
Fibrosus és sejtes félholdképződés is előfordul, ilyenkor sejtproliferáció hiányában antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) szerológia elvégzése javasolt ANCA-asszociált vasculitis együttes fennállásának kizárása céljából.

Az immunhisztológiai kép granulált típusú immunkomplexek jelenlétére utal, IgA1- és változó mértékben IgG-, IgM-lerakódást mutat a fénymikroszkóppal egészségesnek tűnő és a károsodott glomerulusokban egyaránt. IgG és IgM jelenléte gyakran a scleroticus területeken hangsúlyosabb. Az esetek 90%-ában C3-lerakódás is jelen van (5. ábra). Az elektronmikroszkópos vizsgálat megerősíti, hogy a depozitumok többsége paramesangialis elhelyezkedést mutat (1).

A hivatalos Oxford szövettani klasszifikáció az úgynevezett MEST-C pontrendszert használja, amely a betegség prognózisát befolyásoló öt szövettani jellemzőt foglalja magába: mesangialis (M) és endokapillaris sejtszaporulat (E), szegmentális glomerulosclerosis (S), tubularis atrophia/interstitialis fibrosis (T) és félholdképződés (C) (2. táblázat).

A MEST-pontszám nem helyettesíti a minta részletes patológiai leírását. Figyelembe kell venni, hogy habár a pontrendszer statisztikailag szignifikáns összefüggést mutat a progresszióval, a pontszám és a klinikum a betegség kimenetelét csak részben befolyásolja, a heterogenitása eddig ismeretlen, nem mért tényezők szerepét is valószínűsíti (15).

5. ábra. IgAN immunfluoreszcens reakció: erőteljes, szemcsés jellegű mesangialisan elhelyezkedő IgA, C3, kappa- és lambda-tartalmú immunkomplexek



Forrás: Dr. Kardos Magdolna főorvos asszony képanyagából – Semmelweis Egyetem

A hisztológiai eltérések nemcsak a diagnózis, hanem a prognózis meghatározásában is szerepet játszanak, ugyanis a szövettani eltérések alapján meghatározott MEST-C pontrendszer is részét képezi az IgA-nephropathia kórlefolását meghatározó nemzetközileg is elfogadott pontrendszernek, az úgynevezett „International IgA nephropathy Prediction Tool”-nak. Ez a prognózist becslő módszer az alábbi adatok alapján ad számunkra releváns információt: a biopszia idején mért eGFR-érték (ml/min/1,73 m²), proteinuria mértéke (g/nap), szisztolés és diasztolés vérnyomás (Hgmm), a beteg életkora és etnikuma, a biopszia idején használt ACE (angiotenzinkonvertáló enzim) -gátló vagy ARB (angiotenzinreceptor-blokkoló), a MEST-C-értékek, valamint a biopszia előtt használt esetleges immunszuppresszív terápia.

Kezelés

IgAN a gyakori tünetmentessége és a krónikus lefolyása ellenére hosszú távon definitív vesekárosodást, ezzel végstádiumú veseelégtelenség kialakulását okozhatja jelentősen csökkentve a várható élettartamot és rontva az érintett betegek életminőséget (16). Éppen ezért rendkívül fontos a betegség felismerését követően az időben történő, adekvát kezelés bevezetése.

A 2021-es KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ajánlása alapján az IgAN kezelésére jelenleg nincs elérhető specifikus terápia, ezért mind az alacsony, mind a magas rizikójú betegcsoportban a kezelés alappillére az *optimális szupportív terápia*, amelynek része az *életmódbeli intervenciók* (megfelelő diéta, sómegtartás, testmozgás, test-

súly optimalizálása, dohányzásról való leszokás), *megfelelő vérnyomáskontroll* (<120–130/70–80 Hgmm) bevezetése és a további cardiovascularis rizikófaktorok csökkentése. Amennyiben a betegnél több mint 0,5 g/nap proteinuria észlelhető, a maximális dózisban tolerált ACE-gátló vagy ARB bevezetése feltétlenül indokolt a vérnyomásértékektől függetlenül (17). A 2021-es KDIGO-ajánlás csak röviden említi a vese proximális tubulusaiban ható SGLT-2- (*sodium-glucose cotransporter-2*) *receptor-gátló gyógyszerek* nefroprotektív szerepét, azonban azóta több, a dapagliflozint (DAPA-CKD) és empagliflozint (EMPA-KIDNEY) vizsgáló tanulmány is megerősítette, hogy ezen készítmények nem csupán a cardiovascularis rizikó csökkentésében hatásos orális antidiabetikumok, hanem egyaránt kedvező hatásuk van a diabeteses és nem diabeteses, így IgA-nephropathia okozta, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek renalis kimenetelére is. SGLT-2-gátló javasolt azoknál a betegeknél, akiknél tartósan 0,5 g/nap érték feletti fehérjeürítés áll fenn, annak ellenére, hogy legalább három-hat hónapig maximálisan tolerálható dózissal RAAS-gátlót kaptak (18–20). A hazai ajánlások szerint a gyógyszer bevezetése a 25–75 ml/perc/1,73 m² eGFR-szintű vesebetegek körében javasolt. Ezen értékek alatt az SGLT-2-gátlók krónikus vesebetegség progresszióját lassító, proteinuriát csökkentő hatása jelenlegi vizsgálati eredmények alapján nem bizonyított.

Ha a maximális szupportív terápia mellett három hónapot követően is fennáll a szignifikáns (1 g/nap) proteinuria, akkor az alapbetegség progressziójának magas rizikója miatt *immunszuppresszív vagy egyéb célzott terápiák* bevezetése válhat szükségessé (16).

2. táblázat.

IgAN szövettani osztályozását segítő MEST-C pontrendszer

Szövettani jellemző	Definíció	Pontozás
Mesangialis sejtszaporulat (M)	≥4 mesangialis sejt jelenléte bárhol a glomerulusban	M0: sejtszaporulat a glomerulusok kevesebb mint 50%-ában M1: sejtszaporulat a glomerulusok több mint 50%-ában
Endokapilláris sejtszaporulat (E)	emelkedett sejtszám a glomerularis kapillárisban	E0: nincs sejtszaporulat E1: endokapilláris sejtszaporulat jelenléte
Szegmentális glomerulosclerosis (S)	a glomerulus egy részére kiterjedő hegesedés	S0: nincs hegesedés S1: hegesedés jelenléte akár egy glomerulusban is
Tubularis atrophia/interstitialis fibrosis (T)	a corticalis terület fibrosisának/atrophiajának százalékos aránya	T0: 0-25% T1: 26-50% T2: >50%
Sejtes/sejtszegény félholdképződés (C)	több mint két sejtréteget magába foglaló extrakapilláris szaporulat, amelyben a mátrix aránya <50%	C0: nincs félhold C1: félhold a glomerulusok kevesebb mint 25%-ában C2: félhold a glomerulusok több mint 50%-ában

- A szisztémás glükokortikoidterápiával kapcsolatban történt klinikai vizsgálatok közül a STOP-IgAN vizsgálatban (N = 337, németországi betegek) a klinikai remisszió tekintetében nem volt igazolható terápiás előny a glükokortikoidok (egyéb immunszuppresszióval vagy a nélkül történő) alkalmazásakor a szupportív kezeléshez képest. Ráadásul a nemkívánatos események és mellékhatások is gyakoribbak voltak az immunszuppresszióval kezelt csoportban (21). A TESTING vizsgálatot, amelyben a kezelt betegek 0,6–0,8 mg/kg/nap metilprednizolont kaptak (N = 504, túlnyomórészt ázsiai országból beválasztott betegek), idő előtt leállították, mivel a metilprednizolonkezelésben részesülők körében több súlyos, nemkívánatos esemény fordult elő, elsősorban fertőzés miatt, beleértve két halálesetet is. Ezt követően a 0,4 mg/kg/nap, csökkentett dózísú metilprednizolon és profilaktikus co-trimoxazol antibiotikus terápia mellett újraindított TESTING vizsgálat azonban továbbra sem igazolt tartós terápiás előnyt a szteroiddal kezelt csoportban (22). Mindezek alapján a jelenlegi KDIGO-irányelv szerint a szisztémás glükokortikoidterápia csak féléves maximális konzervatív terápia ellenére is fennálló magas rizikójú IgA-nephropathiás betegnél javasolható. Azonban szteroidkezelés megkezdése előtt kiemelten fontos figyelembe venni az esetleges kizáró klinikai körülményeket, mint a jelentősen beszűkült vesefunkciós értéket (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), a cukorbetegség, a súlyos obesitas (BMI >30 kg/m²) fennállását, a latens fertőzések (például vírusos hepatitis, tuberculosis), másodlagos megbetegedések (például cirrhosis) jelenlétét, aktív pepticus fekélybetegséget, súlyos pszichiátriai kórképeket, előrehaladott osteoporosist. A szteroidkezelés 0,5 mg/ttkg/nap, maximálisan 40 mg/nap dózisban, legfeljebb hat hónapig javasolt, de bevezetése előtt a kockázat-haszon kiértékelését minden betegnél egyénileg kell meghatározni, különösen, ha az eGFR <50 ml/min/1,73 m² (evidencia 2B) (16). A szisztémásan ható szteroid mellett fontos megemlíteni a lokálisan, főként a terminális ileumban ható budesztonidterápiát, amelyet lentebb részletesen bemutatunk.
 - A különböző etiológiájú glomerulonephritisekben egyébként alkalmazott immunszuppresszánsokra vonatkozóan, mint például az azathioprin, a kalcineurininhibitorok és a rituximabterápia hatékony alkalmazására IgAN-ban nincs kellő bizonyíték (23). Ciklofoszamid javasolható, de csak IgAN okozta RPGN esetén. Mikofenolát mofetillel történt kis esetszámú belga, amerikai és kanadai randomizált vizsgálatok nem igazoltak terápiás előnyt a RAAS-gátláshoz képest (24–26). A MAIN klinikai vizsgálat viszont a mikofenolát mofetil (MMF) alkalmazásának (1,5 g/nap 12 hónapig, majd 0,75–1 g/nap legalább további hat hónapig) jótékony hatását igazolta kínai etnikumú páciensek körében (27). Az MMF-hez hasonlóan a Kínából származó tanulmányok igazolták a hidroxiklorokvin előnyeit, azonban más etnikumú IgAN-betegeken elvégzett vizsgálatok ezt még nem erősítették meg (28). Megfigyelések alapján Japánban a tonsillectomia kedvező hatású lehet, de a jelenlegi evidenciák szerint a kaukázusi populációban nem javasolt a műtét elvégzése IgAN-ban (29).
 - Ígéretes hatástani csoport az *endothelin-A-receptor-antagonistáké*, amelyekkel kapcsolatos vizsgálatok még jelenleg is folyamatban vannak (SPARTAN; ClinicalTrials.gov azonosító: NCT04663204). Azonban a kettős, endothelin- és angiotenzinreceptor-blokkoló hatással rendelkező sparsentan a PROTECT vizsgálat eredményei alapján, 2023 februárjában az amerikai FDA (Food and Drug Administration) által elfogadásra került mint proteinuriát csökkentő szer, és javasolt magas rizikójú IgA-nephropathiában szenvedő betegek kezelésére (30).
 - Mivel a B-lymphocyták a Gd-IgA1 forrásaként központi szerepet játszanak az IgAN patogenezisében, további terápiás lehetőségként vizsgálják a B-sejtek éréséért és aktiválásáért, a regulátor T-lymphocyták aktivációjáért felelős és a plazmasejtek aktivációjában, valamint az antitesttermelés-szabályozásban is szerepet játszó BAFF és APRIL fehérjék ellen ható monoklonális antitestek alkalmazását. A BAFF-gátló belimumab, és az APRIL-gátló humanizált IgG₂ monoklonális antitestekkel zajló fázis III. vizsgálatok alapján a sibeprenlimab (VISIONARY; NCT05248646) és zigakibart (BEYOND; NCT05852938) ígéretes célzott kezelési alternatíváknak tűnnek (31). Az atacicept, BAFF-APRIL fúziós fehérjét vizsgáló, nemrég publikált (ORIGIN) fázis II.b vizsgálat szerint a hatóanyag szignifikáns mértékben csökkentette a vizsgált betegek proteinuriáját, lassította a veseelégtelenség progresszióját, illetve a kiindulási Gd-IgA1 szintet is több mint felére redukálta (32).
 - Az IgA-nephropathiás betegekben megfigyelhető kóros működést mutató komplementkaskád célzott gátlása szintén egy jövőbeli terápiás lehetőség. Mind ez idáig komplementgátlókat IgAN-ban szenvedő betegek kezelésére eseti alapon alkalmaztak. Idetartozik az avacopan, amely a C5a-receptor (C5aR) megkötésével a komplementkaskád terminális útvonalát gátolva hét betegnél, egy nyílt fázis II. klinikai vizsgálatban jelentősen csökkentette a proteinuriát (33). Az IgAN ecilizumabbal történő kezeléséről is van irodalmi adat. Az ecilizumab egy humanizált, rekombináns, monoklonális antitest, amely gátolja a C5-konvertáz-aktivitást és ezáltal megakadályozza a C5a felszabadulását és a C5b9 képződését. Kombinált immunszuppresszív terápia ellenére gyorsan progrediáló félholdképződéssel járó IgAN-ban adott ecilizumabkezelést követően a klinikai paraméterekben átmeneti javulás volt elérhető (34, 35). További, a komplementútvonal gátlásán alapuló proteinuriát csökkentő terápiás lehetőségek a mannózkötő lektin asz-szociálta útvonalat gátló, teljesen humán monoklonális antitest, a narsoplimab (folyamatban lévő randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat ARTEMIS-IGAN, NCT03608033) és az alternatív útvonalon ható, B-faktor-gátló iptacopan (APPLAUSE-IgAN, NCT04578834) (36, 37).
- A mindennapi gyakorlatban, a jelenlegi evidenciák alapján, szűk terápiás lehetőségünk volt az IgA-nephropathiás betegek hatékony kezelésére. A proteinuria, a veseelégtelenség mértékének, valamint a beteg egyéni rizikófaktorainak figyelembevételével elsősorban életmódbeli intervenciókat és maximális konzervatív terápiát alkalmaztunk a további progresszió lassítása érdekében. Minden olyan esetben, ahol a nagymértékű fehérjeürítés, jelentős vesefunkció-romlás vagy gyors progresszió jelentkezett, immunszuppresszív terápia bevezetésével próbálkoztunk. A jövőben, remélhetőleg, a fent említett, célzott biológiai terápiák sikeres alkalmazása is szóba jön. A közleményünk

hátralévő részében szeretnénk a közelmúltban az IgAN terápiás algoritmusába befogadott betegségmódosító terápiát, a célzott hatóanyag-leadású budesonidot (Nefecon) röviden bemutatni.

Ahogy fentebb említettük, a patogenezisben fontos szerepe van a bél-vese tengelynek, valamint a terminalis ileumban, illetve Peyer-plakkokban jelen lévő lymphoreticularis szövet (GALT) kóros működéséből adódó patofiziológiai változásoknak (38, 39). Több kutatás igazolta, hogy az IgA-nephropathia kialakulásában kulcsszerepet játszó kóros, galaktózdeficiens IgA₁ többek között a bél nyálkahártya-asszociált immunrendszeréből, az itt megtalálható immunsejtekből szabadul fel. Ezt a kapcsolatot erősíti, hogy a hasonló mechanizmussal kialakuló gyulladásos bélbetegségek a szekunder IgA-nephropathia egyik leggyakoribb kiváltó oka. Ezen patofiziológiai kapcsolat felismerése vezetett ahhoz, hogy a helyileg, kifejezetten a terminalis ileumban felszabaduló, a Peyer-féle nyálkahártya-IgA termeléséért felelős immunsejtekre ható, lokális szteroidkezelések terápiás célpontként való alkalmazását vizsgálják. A distalis ileumban felszabaduló budesoniddal kapcsolatos NEFIGAN tanulmányban a szövettannal igazolt és RAAS-gátló terápia ellenére is perzisztáló proteinúriában szenvedő IgA-nephropathiás betegeket naponta 16 mg (N=51) vagy 8 mg (N=51) budesonid és placebo- (N=51) kezelésben részesülő csoportokra osztották (40). Ebben a fázis II.B vizsgálatban kilenc hónap lokális szteroidkezelést követően szignifikáns, átlagosan 27%-os proteinuriacsökkenés (kezelt versus placebo 0,74; 95%-os CI 0,59–0,94; p=0,0066) volt megfigyelhető a kiindulási értékhez képest a lokálisan ható szteroiddal kezelt (16 mg/nap plusz 8 mg/nap) csoportokban. Ezen fázis II. vizsgálat eredményeit erősítette meg a 2023 szeptemberében publikált fázis III. vizsgálat, a NefigArd tanulmány, amelybe 364 beteget vontak be. A kezelt csoport 16 mg/nap célzott felszabadulású budesonidterápiában részesült a placebót kapó kontrollcsoporthoz képest (41). A kilenc hónapos kezelést követően, a követési időszak során vizsgálták a proteinuria, az eGFR-érték változásait és a jelentkező mellékhatásokat. A budenosiddal kezelt betegek esetében a proteinuria 27%-kal csökkent, valamint a vesefunkció-romlás üteme is szignifikánsan lassabb volt (eGFR-csökkenés –3,87 ml/min/1,73 m²) a placebocsoporthoz képest. A kezeléssel összefüggő mellékhatások többnyire enyhék vagy közepes súlyosságúak és reverzibilisek voltak. A leggyakoribbak a perifériás oedema, magas vérnyomás, izomgörcsök, acne és fejfájás voltak. A megfigyelési időszak alatt kezeléssel kapcsolatos haláleset nem történt. Mindezen klinikai vizsgálatok eredményei alapján egyértelmű, hogy a vékonybél distalis szakaszához célzottan jutatott szteroid, a szisztémásan alkalmazott szteroidkezelés típusos és gyakran életminőséget jelentősen rontó mellékhatásait kiküszöbölve, az optimális konzervatív terápia ellenére is magas progressziós rizikót és perzisztáló proteinuriát mutató IgA-nephropathiás betegek esetében hatékony nephroprotektív terápia. A budesonid lokális hatásából adódó szegényes mellékhatásprofil kedvezően befolyásolta mind a hosszú távú életminőséget, mind a köztudatban jól ismert és a szteroidterápia mellékhatásaival kapcsolatos félelme-ken alapuló csökkent adherenciát is.

Összefoglalás

Az IgA-nephropathia világszerte a leggyakoribb glomerularis betegség, így előfordulása és alapvetően krónikus lefolyása

miatt ezzel a kórképpel nemcsak nefrológiai kuriózumként, hanem általános orvosi gyakorlatunk során is egyre gyakrabban megjelenő entitásként kell számolnunk. Az aktuális ajánlások szerint a betegség kezelése során az életmódbeli intervenciókra, a rizikófaktorok optimalizálására kell helyeznünk a hangsúlyt, amiben a proteinuria csökkentésére ható RAAS-gátlóknak és SGLT-2-receptor-gátlóknak van kiemelt szerepe. Az IgA-nephropathia patofiziológiájának még pontosabb ismerete segítette, hogy az eddigi konzervatív kezelési szemlélet mellett a B-lymphocyták érési útvonaltól és a komplementkaskádót gátló potenciális biológiai terápiás célpontok váljanak ismertté, valamint, hogy egy új, IgA-nephropathia tekintetében első betegségmódosító szer bekerüljön a terápiás lehetőségek közé, a célzott hatóanyag-leadású szteroidterápia révén. Hazai alkalmazását nehezíti az aktuálisan elérhető formula finanszírozása miatt szükséges, egyedi engedély megigénylésének adminisztrációs terhe, amely remélhetőleg a jövőben egyszerűsödni fog, így lehetővé téve a magas rizikójú IgA-nephropathiás betegek minél korszerűbb és hatásosabb kezelését egy kedvezőbb mellékhatásprofil mellett.

Köszönetnyilvánítás

Külön köszönet dr. Kardos Magdolna klinikai főorvos asszonynak (Semmelweis Egyetem Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet) a vesebiopsziás szövettani minták feldolgozásáért.

Irodalom

1. *Patrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN.* IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;78(3):429-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>
2. *O'Shaughnessy MM, et al.* Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(4):661-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx189>
3. *Li LS, Liu ZH.* Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004;66(3):920-3. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x>
4. *Yeo SC, Goh SM, Barratt J.* Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)* 2019;24(9):885-95. <https://doi.org/10.1111/nep.13592>
5. *Taliercio JJ, Mehdi A.* IgA nephropathy. *Cleve Clin J Med* 2023;90(6 suppl 1):e5-e8. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90.e-s1.02>
6. *Kiryluk K, et al.* Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011;80(1):79-87. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.16>
7. *Yu XQ, et al.* A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genetics* 2011;44:178-82. <https://doi.org/10.1038/ng.1047>
8. *Feehally J, et al.* HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1791-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010076>
9. *Xie Y, et al.* Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004;65(4):1135-44. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00486.x>
10. *Coppo R.* The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;38(5):504-12. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.020>
11. *McCarthy DD, et al.* Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011;121(10):3991-4002. <https://doi.org/10.1172/JCI45563>
12. *Zhai YL, et al.* Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3099. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003099>

13. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2021;43(5):679-90. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00882-9>
14. Saha MK, et al. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2018;94(4):674-81. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.030>
15. Rodrigues J, Haas M, Reich H. CJASN Glomerular Disease Education Series: IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12:CJN.07420716. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>
16. Brad H Rovin, S.G.A., Jonathan Barratt, Frank Bridoux, Kelly A Burdge, Tak Mao Chan, H Terence Cook, Fernando C Fervenza, Keisha L Gibson, Richard J Glassock, David R W Jayne, Vivekanand Jha, Adrian Liew, Zhi-Hong Liu, Juan Manuel Mejía-Vilet, Carla M Nester, Jai Radhakrishnan, Elizabeth M Rave, Heather N Reich, Pierre Ronco, Jan-Stephan F Sanders, Sanjeev Sethi, Yusuke Suzuki, Sydney C W Tang, Vladimir Tesar, Marina Vivarelli, Jack F M Wetzels, Jürgen Floege. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
17. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines – application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82(8):840-56. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.280>
18. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
19. Herrington WG, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
20. Wheeler DC, 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 International* 2021;100(1):215-24. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
21. Rauen T, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373(23):2225-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
22. Lv J, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318(5):432-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9362>
23. Lafayette RA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1306-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060640>
24. Maes BD, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65(5):1842-9. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00588.x>
25. Zheng JN, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for IgA nephropathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2018;16(3):1882-90. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6418>
26. Frisch G, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2139-45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh974>
27. Hou FF, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2023;6(2):e2254054-e2254054. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54054>
28. Liu LJ, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):15-22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026>
29. Selvasandan H, et al. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(5):577-88. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01700-1>
30. 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):2077-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4)
31. Selvasandan H, Barratt J, Cheung CK. Novel Treatment Paradigms: Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2024;9(2):203-13. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.11.026>
32. Lafayette R, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of ataccept for treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.03.012>
33. Bruchfeld A, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy – an open-label pilot study. *Clin Kidney J* 2022;15(5):922-8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab294>
34. Rosenblad T, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29(11):2225-8. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2863-y>
35. Ring T, et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? *Clin Kidney J* 2015;8(5):489-91. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv076>
36. Zhang H, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled Phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney International* 2024;105(1):189-99. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.027>
37. Lafayette RA, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5(11):2032-41. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.003>
38. Coppo R. The gut-kidney axis in IgA nephropathy: role of microbiota and diet on genetic predisposition. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):53-61. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3652-1>
39. Luis Sanchez-Russo AR, Sofia Bin, Jeremiah Faith, Paolo Cravedi. The Gut and Kidney Crosstalk in Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney360* 2022;3(9):1630-39. <https://doi.org/10.34067/KID.0002382022>
40. Bengt C Fellström JB, Heather Cook, Rosanna Coppo, John Feehally, Johan W de Fijter, Jürgen Floege, Gerd Hetzel, Alan G Jardine, Francesco Locatelli, Bart D Maes, Alex Mercer, Fernanda Ortiz, Manuel Praga, Søren S Sørensen, Vladimir Tesar, Lucia Del Vecchio. NEFIGAN Trial Investigators, Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389(10084):p. 2117-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0)
41. Richard Lafayette, Andrew Stone, Jürgen Floege, Vladimir Tesar, Hernán Trimarchi, Hong Zhang, Necmi Eren, Alexander Paliege, Heather N Reich, Brad H Rovin, Jonathan Barratt. NeflgArd trial investigators. 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):859-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01554-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01554-4)