

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## IgA-nephropathia – 2. rész. Terápia

KURUCZ Petra Anna, TISLÉR András

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Mivel az IgA-nephropathia az egyik vezető oka a veseelégtelenség kialakulásának, így kiemelten fontos minél hatékonyabb és személyre szabott terápiás lehetőségek biztosítása a betegek számára. A sorozat második részében a kezelés lehetséges mechanizmusait, bizonyítottan hatékony terápiait és jövőbeni lehetőségeit tekintjük át.

A kórkép patogenezisének pontosabb megértésével, a Peyer-plakkok, a komplementrendszer és az immunrendszer egyéb mechanizmusainak szerepének felderítésével a betegek számára *újabb*, a szisztémás szteroidkezelésnél jóval biztonságosabb kezelési módokat tudunk biztosítani.

A kezelés alappillére az autoimmun folyamat gátlása, csökkentve a patogén IgA-képződést, valamint a következményes glomerularis károsodást. Mindezekre a korábban használt, napjainkban azonban súlyos mellékhatásai miatt egyre inkább megkérdőjelezett szisztémás glükokortikoid, az FDA által nemrég elfogadott célzott felszabadulású budesonid, illetve a még csak klinikai vizsgálatokban szereplő komplementrendszer-gátló hatóanyagok és B-lymphocyták, illetve plazmasejtek gátlásában szerepet játszó hatóanyagok (például BAFF- és APRIL-gátlás) használhatók.

A terápia másik pillére a kialakuló krónikus vesebetegség lassítása a vérnyomás kontrolljával, a cardiovascularis rizikó csökkentésével és a glomerularis hiperfiltráció és proteinuria mérséklésével, amelyekben leginkább a RAAS-gátlásnak, az SGLT-2-gátlóknak és az endothelinreceptor-antagonistáknak van szerepe.

**Kulcsszavak:** IgA-nephropathia, krónikus vesebetegség, négycsapás-modell, IgAN Prediction Tool, célzott felszabadulású budesonid, komplementrendszer, endothelinreceptor-antagonista

**IgA nephropathy – Part 2. Therapy**

Kurucz PA, Tislér A.

**SUMMARY** – Since IgA nephropathy is one of the leading causes of end-stage kidney disease, it is especially important to ensure effective and personalised therapy for the IgAN patients. In the second part of our series, we cover the possible therapies and future treatment options for IgA patients.

The better understanding of the pathomechanism, the role of Peyer's patches, the complement system, and immune-mediated mechanisms in the course of the disease help us to identify novel and safer treatment strategies to treat IgAN. The cornerstone of the therapy is the inhibition of the autoimmune processes, reducing the pathogenic IgA formation and the consequential glomerular damage. For these purposes the controversial systemic glucocorticoids, the recently FDA-approved targeted-release budesonide, and yet not approved, but in clinical trials available complement-system inhibitors and B lymphocyte and plasma cell inhibitors (BAFF and APRIL inhibition) can be offered.

The other cornerstone of the treatment is to delay the progress of the developed chronic kidney disease with blood pressure control, reducing cardiovascular risk, and mitigation of glomerular hyperfiltration and proteinuria. RAAS inhibitors, SGLT2 inhibitors and endothelin-receptor antagonists are the choice for these goals.

**Keywords:** IgA nephropathy, chronic kidney disease, four-hit model, IgAN Prediction Tool, targeted-release budesonide, complement system, endothelin-receptor antagonist

**Levelező szerző:**

Dr. Kurucz Petra Anna,  
Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és  
Onkológiai Klinika;  
1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A.  
E-mail: [kurucz.petra@semmelweis.hu](mailto:kurucz.petra@semmelweis.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.033>

Hypertonia és Nephrologia  
2024;28(6):248-54.

**Rövidítések jegyzéke**

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim  
APRIL = (proliferation-inducing ligand)  
proliferációindukáló ligand  
BAFF = (B cell-activating factor)  
B-lymphocyta-aktiváló faktor  
BMCA = B cell maturation protein  
CMV = Cytomegalovírus  
C3 = komplement C3  
FDA = Food and Drug Administration  
FHR1 = H faktorszerű fehérje-1  
FHR5 = H faktorszerű fehérje-5  
GalNAc = N-terminális N-acetilgalaktózamin  
Gd-IgA<sub>1</sub> = galaktózdeficiens IgA<sub>1</sub>  
GFR = glomerularis filtrációs ráta  
GLP-1: glucagon-like peptid 1  
HBV = hepatitis B-vírus  
HCV = hepatitis C-vírus  
HIV = humán immundeficiencia vírus  
IgA = immunoglobulin A  
IgG = immunoglobulin G  
IgM = immunoglobulin M  
IgAN = IgA-nephropathia  
KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes  
MMF = mikofenolát-mofetil  
RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer  
SGLT-2 = sodium/glucose cotransporter 2  
Syk = spleen-tyrosine kinase  
TAC1 = transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor  
TGFB = transzformáló növekedési faktor β  
Th = T helper lymphocyta  
TIM-3 = T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3  
TLR = Toll-like-receptor  
T reg = regulációs T-lymphocyta

## Bevezetés

IgA-nephropathiában a kezelés célja a klinikai remisszió elérése, a proteinuria és a haematuria csökkentése, a vese-funkció stabilizálása, valamint a progresszió mérséklése (1). A terápia alapja, hogy a betegeknél rizikóstratifikációt kell alkalmazni, ez alapján mérhető fel a betegség súlyossága és a veseelégtelenség kialakulásának a valószínűsége. Mindezekre az IgAN Prediction Tool alkalmazható (1, 2). Az IgAN Prediction Tool az 50%-os GFR-csökkenés, illetve a veseelégtelenség kialakulásának öt éves rizikóját mutatja, klinikai (GFR, vérnyomás, proteinuria, életkor, etnikum, RAAS-gátlás használata) és szövettani (MEST-score) paraméterek alapján (3). Alapvetően a klinikai prognózist becsli, azonban nem ad irányt az immunuszuppresszió alkalmazására (3, 4). Az IgAN Prediction Tool a vesebiopsziától számított két évig használható (3, 4). Mindezek alapján például egy 52 éves kaukázusi férfinál 140/80 Hgmm-es vérnyomással, 1,5 g/nap mértékű proteinuriával és 2 MEST-pontszámmal várhatóan öt év alatt 5%-os eséllyel alakul ki végstádiumú veseelégtelenség vagy 50%-os GFR-csökkenés.

Mivel nem létezik betegség-specifikus kezelés, így a KDIGO-ajánlás alapján minden betegnél maximális agresszív szupportív terápiát kell alkalmazni (5). Azoknál a betegeknél, akik ennek ellenére magas rizikóbesorolásban maradnak (1 g/nap feletti proteinuria) és GFR-értékük 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> felett van, megfontolandó klinikai vizsgálatba besorolás vagy glükokortikoid alkalmazása (1).

Rizikóbesorolás alapján alacsony rizikóba tartoznak azok a betegek, akiknél 0,5 g/nap alatti proteinuria, izolált haematuria áll fent, vese-funkciójuk normáltartományban mozog, nem áll fenn hypertonia és a szövettani vizsgálat során nincs betegség-aktivitásra utaló eltérés (1). Ezen betegcsoportban éves követés szükséges, szupportív kezelés megkezdése mellett (1).

Közepes rizikóba soroljuk azokat a betegeket, akiknél 0,5–1 g/nap közti proteinuria, valamint hypertonia áll fent, GFR-értékük csökkent, azonban szövettani vizsgálat során nincsenek aktív laesiók (1). Ezen betegcsoportban kiemelt fontosságú az optimalizált szupportív terápia és a vérnyomáskontroll (vérnyomáscélérték 130/80 Hgmm 1 g/nap alatti, míg 125/75 Hgmm 1 g/nap feletti proteinuriánál) (1).

Nagy rizikóval bírnak azok a betegek, akiknél rapid vese-funkció-csökkenést észlelünk (50%-os GFR-csökkenés három hónap alatt), valamint a szövettani vizsgálat során félholdképződés látszik. Ezen esetekben a szupportív terápia mellé azonnali szteroid- és ciklofoszfamidkezelés indítása szükséges (1, 3).

Különleges eseteknek minősülnek a glomerulusok több mint 50%-át érintő félholdképződéssel járó formák, ezen esetekben is azonnali immunuszuppresszió szükséges glükokortikoid és ciklofoszfamid kombinációjával (1). Másik ritka forma a minimal change-re hasonlító laesiók jelenléte a szövettani vizsgálaton, amely esetben szintén előny származik a korai glükokortikoidkezelésből (3).

Fontos kiemelni, hogy rizikóbesorolástól függetlenül, 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> GFR-érték alatt immunuszuppresszió nem alkalmazható, ugyanis ilyen esetekben a vese-funkcióban javulás már nem várható, így nem várható terápiás előny immunuszuppresszió alkalmazása során, azonban a mellékhatások gyakorisága és súlyossága rapidan növekszik (1).

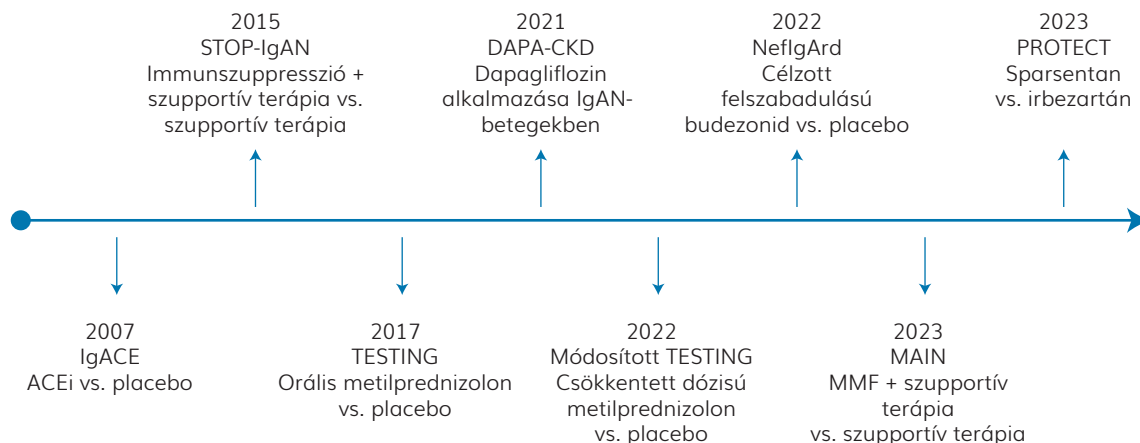
A fenti megfontolások alapján is egyértelmű, hogy az IgAN kezelése alapvetően két irányt vehet: szupportív, azaz nem immunkezelések, illetve az immunológiai folyamatokat (galaktózdeficiens IgA-termelődés, az ezek elleni antitestképződés, a mesangialis gyulladás és komplementaktiváció) célzó terápiák. Az elmúlt néhány év vizsgálati eredményei és a közeljövőben várható új terápiák alapvetően változtathatják meg az IgAN-betegek esélyeit. Ezen várható terápiás fejlődést a téma nemzetközi szakértői úgy írták le a korábbi évek terápiás nihilizmusával szemben, hogy: „IgA nephropathy from femine to feast”, utalva a terápiás lehetőségek jövőbeni széles tárházára (1. ábra).

Ezek alapján a következőkben a kezelési lehetőségeket két csoportban, nem immun- (azaz szupportív) és immunológiai kezelések formájában tárgyaljuk.

## Szupportív terápia

A kezelésben, ritka esetek kivételével, a szupportív terápia az elsődleges, amelynek része az erélyes vérnyomáskontroll, életmódbeli változtatások (súlycsökkentés, testmozgás fontossága), a cardiovascularis rizikó felmérése, a lipidszint csökkentése és a dohányzás elhagyása (5–7). ACE-gátló vagy

1. ábra. Mérföldkövek az IgA-nephropathia kezelésében, a legfontosabb klinikai vizsgálatok\*



\*Created with BioRender.com

angiotenzinreceptor-blokkoló alkalmazása magas vérnyomás jelenlététől függetlenül ajánlott 0,5 g/nap feletti proteinuria esetén, ugyanis számos klinikai vizsgálat alapján javítják a vesekimenetelt IgA-nephropathia esetében a többi antihipertenzív szerhez képest (5, 8). Alkalmazásuk esetén a dózis titrálása szükséges a maximális tolerált dóziséig (8). Fontos eredményeket hozott *Bagchi* és munkatársainak vizsgálata, akik 96, IgA-nephropathiával élő és 1 g/nap feletti proteinuriával bíró indiai betegen vizsgálták a RAAS-gátlás hatását (9). Vizsgálatuk során igazolódott, hogy a betegeknél nem három, hanem hat hónapig tartó RAAS-gátlás alkalmazása szükséges annak nefroprotektív hatásának teljes kifejlődéséhez (9).

RAAS-gátlás mellett új terápiás lehetőség az SGLT-2-gátlók alkalmazása. Az SGLT-2-gátlók vércukorszint-csökkentő hatásuk mellett a vérnyomást is mérséklék, valamint az afferens arteriola vasoconstrictiójának révén csökkentik az intraglomerularis nyomást és a glomerularis hiperfiltrációt, valamint mérséklék a proteinuriát, így jelentős nefroprotektív hatással bírnak (8). Alkalmazásuk cukorbetegség fennállásától függetlenül javasolt proteinuria fennállása esetén IgA-nephropathiában (8). Az SGLT-2-gátlók alkalmazásának használatáról vesebetegekben számos vizsgálat született, amelyek közül a két legnagyobb a DAPA-CKD és az EMPA-KIDNEY vizsgálat volt. A vizsgálatok eredményeinek köszönhetően az ajánlások alapján az SGLT-2-gátlók adása része kell, hogy legyen a szupportív terápiának, például azon esetekben is, amikor a beteg nem alkalmas immunszuppresszióra vagy immunszuppresszió ellenére reziduális proteinuria áll fent (3). Kiemelt figyelmet kell fordítani azonban arra, hogy immunszuppresszív kezelés SGLT-2-gátló adásával nem kombinálható, a még tovább növekvő urogenitalis infekciók veszélye miatt, így SGLT-2-gátlók alkalmazása csak az immunszuppresszió felfüggesztése után kezdhető (4).

Újabb felismert nem immunterápiás lehetőség az endothelinreceptor-antagonisták alkalmazása. Az endothelin az angiotenzin II-vel együtt hozzájárul a vesén belüli gyulladásos és fibroticus folyamatokhoz, a podocyta-vesztéshez, mesangialis-sejt-proliferációhoz (8). A sparsentan egy kombinált endothelin- és angiotenzinreceptor-antagonista, amely mindkét rendszer blokádjával egy jelentős podocyta-protektív, fibrogenézis- és gyulladáscsökkentő, valamint antioxidáns hatással bír (8). A PROTECT vizsgálat eredményeinek köszönhetően az FDA elfogadta alkalmazását nagy rizikójú IgAN-betegcsoportban (6). Egy másik endothelinreceptor-antagonistának, az atrasentannak is vizsgálták a hatását IgAN-betegekben, szintén kiváló eredményekkel. Az ALIGN fázis III vizsgálat *Heerpsink* és munkatársai vezetésével folyamatban van, amelybe 320, biopsziával igazolt IgAN-beteget vontak be (10). Az ALIGN vizsgálat interim eredményeit a 21. ERA-kongresszuson prezentálták, az atrasentan a vizsgálat 36. hetében szignifikáns mértékben tudta csökkenteni a proteinuriát, a placebohoz képest 36,7%-kal (11). Endothelinreceptor-antagonisták, különösen a már az FDA által elfogadott sparsentan alkalmazása abban a magas rizikójú IgAN-betegcsoportban is felmerül, ahol immunszuppresszióra nem alkalmas krónikus laesiók igazolódnak vagy pedig nincs megfelelő válasz immunszuppresszív kezelésre (3).

Mindezek mellett klinikai vizsgálatok folynak a szupportív terápiák kombinációinak hatékonyságáról is azt várva, hogy két különböző hatásmechanizmusú gyógyszert egyszerre adva

nefroprotektív hatásuk additívnek bizonyul. Erre példa az ASSIST fázis II vizsgálat, ahol atrasentan és SGLT-2-gátló együttes hatását vizsgálják biopsziával igazolt IgAN-betegeken (12).

## Immunszuppresszív terápia

Az IgA-nephropathia immunmediált eredetére tekintettel felmerül immunszuppresszív szerek alkalmazása, ami a „négy csapás” mindegyik lépését célozhatja, különösen a Gd-IgA1 és immunkomplex-termelést, valamint a glomerularis gyulladásos folyamatokat (3). Mivel az immunszuppresszió alkalmazása számos kockázattal jár, csak azon betegcsoportban javasolják, ahol hat hónapig adott maximális szupportív terápia ellenére magas rizikóbesorolásban (0,5–1 g/nap feletti proteinuria, perzisztáló mikroszkópos haematuria vagy a szövettanon aktív betegség látszik magas M, E, C score-ral) maradtak a betegek (3, 5, 8). Alapvetően a klinikai vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy az 1 g/nap alatti proteinuria elérése a legfontosabb terápiás célérték IgA-nephropathiában, a GFR-stabilizáció és haematuria javulása mellett (8). Azonban fontos kiemelni, hogy ugyan a proteinuria a vesefunkció romlásának egyik legjelentősebb prediktora, azonban a proteinuria jelenléte nem teszi lehetővé az immunológiailag aktív betegség és az irreverzibilis strukturális károsodás (szekunder FSGS) közti különbségtételt, ugyanis mindkettő okozhat proteinuriát (3, 8). Emellett a proteinuria – mint immunszuppresszív kezelést indikáló tényező – mértékének megszabásával nem feltétlenül kerülnek besorolásra a kezdeti stádiumban levő, de immunológiailag aktív, gyulladással járó formák, ahol még nem emelkedett meg látványosan a proteinuria mértéke, azonban az aktív gyulladás miatt a betegek kifejezetten profitálnának az immunszuppresszív kezelésből (3, 8). Proteinuriától függetlenül az immunszuppresszív kezelés azonban nem javasolt 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti GFR-érték, ultrahangon ábrázolódo kis echódús vesék vagy szövettani kiértékelés során látványos jelentős interstitialis fibrosis, tubulusatrophia, súlyos glomerulosclerosis esetén (8). Ezek ugyanis mind végállapotú vesebetegséget jeleznek, ahol javulás már nem várható (8). A proteinuria csökkentése mellett az is kiemelten fontos a prognózis szempontjából, hogy a betegek mennyi ideig maradnak 1 g/nap proteinuria alatt vagy tartják fenn a legalább 25%-os proteinuriacsökkenést (13). *Canney* és munkatársai 1864 IgAN-beteget vizsgáltak és azt igazolták, hogy minden három hónappal, amit remisszióban (1 g/nap alatti proteinuria vagy legalább 25%-os csökkenés a proteinuria mértékében) töltöttek a betegek, 9%-kal csökkent a rizikójuk az elsődleges végpont (ESRD vagy 50%-os GFR-csökkenés) kialakulására (13). Tehát minél hosszabb ideig maradnak a betegek remisszióban, annál jobban csökken a rizikójuk a betegség progressziójának tekintetében (13).

Az eddigi ajánlások alapján immunszuppresszió alkalmazása esetén az elsődlegesen választandók a *glükokortikoidok*, azonban a legújabb klinikai vizsgálatok egyre inkább megkérdőjelezzik alkalmazását (8). Az eddigi két legnagyobb glükokortikoidok hatását vizsgáló randomizált kontrollált vizsgálat IgAN-ban a TESTING és STOP-IGAN volt, amelyek során ellentmondó eredmények születtek a szisztémás glükokortikoidok alkalmazásának hatásosságáról, azonban egyforma eredményt hoztak azok súlyos mellékhatásairól

(14). Jicheng és munkatársai a TESTING vizsgálat során 503, biopsziával igazolt, szupportív terápia ellenére 1 g/nap feletti proteinúriával rendelkező IgAN-beteget vontak be, akiknek a fele 0,6–0,8 mg/kg/nap dózisú metilprednizolont, a másik fele pedig placebót kapott (15). A vizsgálat elsődleges végpontja a végstádiumú veseelégtelenség elérése vagy 40%-os GFR-csökkenés, vagy veséhez köthető ok miatti halálozás volt (2, 15, 16). Míg a glükokortikoid alkalmazása a vizsgálat során előnyt jelentett az elsődleges végpontok elérésének késleltetésében, addig a glükokortikoidcsoporton belül olyan súlyos mellékhatások alakultak ki (hospitalizációt igénylő infekciók, illetve emiatti halálozások), hogy a vizsgálat ezen csoportját leállították és egy harmadik csoportot indítottak, amelyben a betegek csökkentett, 0,4 mg/kg/nap dózisban kapták a metilprednizolont, valamint *Pneumocystis jirovecii* elleni profilaxisban is részesültek (módosított TESTING vizsgálat) (2, 15, 16). A csökkentett dózisú szteroid mellett hasonló mértékben csökkent az elsődleges végpont kialakulásának esélye, mint az eredeti glükokortikoiddózis mellett, viszont ez kevesebb mellékhatással járt (2, 15, 16). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy még ezen csökkentett dózisú szteroidcsoportban is kétszerese volt a mellékhatások megjelenése a placebocsoportéhoz képest, és történt egy halálozás az utánpótlás során infekció miatt (2, 15, 16). A STOP-IgAN vizsgálat során 162 szupportív terápia ellenére 0,75 g/nap feletti proteinúriával bíró IgAN-beteget vontak be, akiknek a fele szupportív terápiában, másik fele pedig szupportív terápia és immunszuppresszió kombinációjában részesült (2, 17, 18). A vizsgálat különlegessége, hogy a betegek három hónap helyett a javasolt hat hónapon át részesültek megelőző szupportív terápiában, RAAS-gátlás optimalizálásában (2, 17, 18). Míg az immunszuppresszív karon csökkent a proteinuria mértéke és gyakoribb volt a klinikai remisszió elérése, azonban a harmadik évnél nem volt különbség a vesefunkció-romlás mértékében vagy végstádiumú veseelégtelenség kialakulásában a két karon, bár egyes kritikusok szerint a három év túl rövid időtartam volt a vesefunkció-romlás megítéléséhez (2, 17, 18). Mindezek miatt Rauen és munkatársai további hét év utánpótlást folytattak 149 beteggel, amelynek során azt észlelték, hogy már a 36. hónapban megszűnt a proteinuria mértékében levő különbség, illetve a későbbiekben sem változott a GFR-vesztés mértéke, végstádiumú vesebetegség vagy halálozás valószínűsége a szupportív terápiát kapó és a szteroidkezelésben részesülő csoport között az összességében tízéves utánpótlás során (2, 17, 18). Fontos megfigyelés volt, hogy a bevont betegek egyharmada szupportív terápiára önmagában is megfelelően reagált hat hónap után (2, 17, 18). A STOP-IgAN vizsgálatban tehát az immunszuppresszió nem hozott előnyt a vesekimetelek tekintetében, viszont jóval több mellékhatással járt.

A TESTING, illetve a STOP-IgAN vizsgálat eltérő eredményeit a vesefunkció-csökkenés mérséklésének tekintetében számos kutató próbálta magyarázni. A TESTING vizsgálatban a betegek többsége nagyobb mértékű proteinúriával bírt (1 g/nap vagy a feletti), mint a STOP-IgAN vizsgálatban (0,75 g/nap felett), valamint a TESTING-be bevont betegek közül az Oxford klasszifikáció alapján többen rendelkeztek magasabb M- és E-értékkel, tehát nagyobb volt a gyulladásos aktivitás, így a rizikó a betegség progressziójára (16). Ezzel szemben a

STOP-IgAN vizsgálatban a placebocsoportban sem romlott a vesefunkció, tehát felmerült, hogy kisebb rizikójú betegek kerülhettek bevételezésre. Ez ellen szól ugyanakkor, hogy a STOP-IgAN meghosszabbított, összesen 10 évig tartó utánpótlása során a betegek 70%-a elérte a végstádiumú veseelégtelenséget (16). A STOP-IgAN vizsgálatban a korábbi RCT-khez képest mérsékeltebb éves GFR-csökkenést ( $-2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) pedig az is magyarázhatja, hogy egyedül ebben a vizsgálatban volt jóval hosszabb, három helyett hat hónapig tartó RAAS-gátló run-in periódus (2, 16–18). Egy másik különbség a két vizsgálatban a különböző etnikumú betegek bevonása (16). A TESTING vizsgálatban nagyrészt kínai származású, míg a STOP-IgAN vizsgálatban nagyrészt európai betegek kerültek bevételezésre (16). Ismert azonban, hogy ázsiai betegcsoportban a betegség lefolyása súlyosabb, így ők jobban profitálhatnak az immunszuppresszív kezeléssel (16). Kismértékben ez ellen szól ugyanakkor, hogy a TESTING vizsgálatnak a nem kínai betegcsoportra vetített adatai is a glükokortikoidkezelés hatékonyságát támasztották alá.

A vizsgálatok eredményeinek összegzéseként az ajánlások alapján a nagy rizikójú betegcsoportban fontolható meg glükokortikoid adása, három-hat hónapos optimalizált szupportív terápia ellenére fennálló 1 g/nap feletti proteinuria esetén (19). Glükokortikoidok használata esetén *Pneumocystis jirovecii* elleni profilaxis, osteoporosis- és ulcusprevenció, valamint a szteroiddózisok minimalizálása szükséges (8). Az RCT-k alapján észlelt jelenség, hogy a glükokortikoidok adásának felfüggesztése után az addigi pozitív változások – a proteinuria és a GFR csökkenésének mérséklése – csökkennek, majd megszűnnek az évek múlása során (3). Ennek kapcsán felmerül rövid glükokortikoidkezelési ciklusok ismétlése is (3). A szteroid dózisának csökkentésére – és ezáltal a mellékhatások mérséklésére – felmerül újabb kutatások alapján mikofenolát-mofetillel való kombináció vagy módosított felszabadulású budeszónid kapszulák alkalmazása (19–21). Glükokortikoidok alkalmazását fontos a szövettani vizsgálatok eredményéhez illeszteni és csak az aktív laesiók kezelését folytatni (M1, E1, C1-2), míg a krónikus laesiókkal (T1-2) rendelkező betegeknél elkerülni alkalmazásukat (20, 21). A szövettani laesiók és glükokortikoidkezelésre adott válasz összefüggésének vizsgálatára két klinikai vizsgálat van folyamatban, a CLIGAN E1/C1 laesiókkal és a TIGER 1 feletti MEST-C score-ral rendelkező betegeknél (3, 22, 23).

Az első valódi betegségmódosító terápia lehet IgA-nephropathiában a *módosított felszabadulású budeszónid* alkalmazása. A hatóanyag a distalis ileumban szabadul fel, ahol a Peyer-plakkok a legnagyobb számban fordulnak elő, amelyekben a galaktózdeficiens IgA termeléséért felelős mucosális B-lymphocyták találhatók (8, 14). A módosított felszabadulású budeszónid jelentős first-pass metabolizmuson megy keresztül a májban, így csak minimális szisztémás mellékhatásokat okoz, miközben a glükokortikoidreceptorhoz kötődve gátolja a proinflammatorikus folyamatokat, a Gd-IgA1 képződéshez vezető immunmechanizmusokat, a B-lymphocytaproliferációt, az IgA-osztályváltást, illetve a plazmasejtek általi Gd-IgA1 szekréciót (14, 24). Emellett a kevés, szisztémás keringésbe jutó részének a szisztémás immunválaszt csökkentő hatása is lehet (25). A NeflgArd fázis III vizsgálat eredményei alapján az FDA és az EMA által engedélyezett hatóanyagának

minősül nagy rizikójú IgAN-betegcsoportban (1,5 g/nap feletti proteinuria esetében), egyetlen hátránya a magas ára (3, 24). A NefIgArd fázis III vizsgálatba 365, szupportív terápia ellenére fennálló 1 g/nap feletti proteinuriával rendelkező IgAN-beteget vontak be, akik 16 mg/nap per os módosított felszabadulású budeszondekészítmény vagy placebo adásában részesültek kilenc hónapon át (14, 24). A vizsgálat két részből állt, az „A” részben 199 IgAN-beteget követtek, a vizsgálat elsődleges végpontja a proteinuria változása volt (14, 24). A vizsgálat „B” részében már 365 beteget követtek egészen két évig kezdeti kilenc hónapos kezelés után, a vizsgálat ezen részének elsődleges végpontja az átlag-GFR-csökkenés volt két év alatt (14, 24). A budeszonde szignifikánsan késleltette a 30%-os GFR-csökkenés elérését vagy ESRD kialakulását, valamint szignifikáns mértékben csökkentette a proteinuriát, továbbá a microhaematuria gyakoriságát (14, 24). Emellett a módosított felszabadulású budeszonde jó mellékhatásprofilal is bírt, számszerűen ugyan valamelyest gyakrabban fordult elő hypertonia, perifériás oedema vagy acne, ugyanakkor gyakoriságuk szignifikáns mértékben nem különbözött a két kezelési ágon (14, 24). Mivel látható volt, hogy a maximális proteinuriacsökkenés a 12. hónapnál következett be, a 24. hónapnál pedig már mérséklődött, ez felveti újbóli kezelési ciklus megismétlését bizonyos betegeknél, amellyel kapcsolatban egy kiterjesztett klinikai vizsgálat jelenleg folyamatban van (14, 24).

Ázsiai betegek esetében jó eredményeket értek el *mikofenolat-mofetil* alkalmazásával is, amely képes gátolni az aktivált T- és B-lymphocytákat, mérsékelni a vesében zajló gyulladásos folyamatokat, a glomerulosclerosis és a tubulointerstitialis károsodás kialakulását (3). Azonban összességében kevés adat áll rendelkezésre használatáról (8). A KDIGO-ajánlás alapján adása megfontolható ázsiai betegekben, szupportív terápia ellenére fennálló jelentős proteinuria esetén szteroiddózis csökkentésének céljából, ugyanis a nagy RCT-k alapján kínai betegekben az MMF képes volt megőrizni a vesefunkciót, illetve csökkenteni az alkalmazott szteroid dózisát azzal kombinációban alkalmazva (5, 21, 26–28). Azonban kaukázusi betegcsoportban a KDIGO nem javasolja alkalmazását, mivel a klinikai vizsgálatok náluk nem igazoltak hatékonyságot (2, 5, 20).

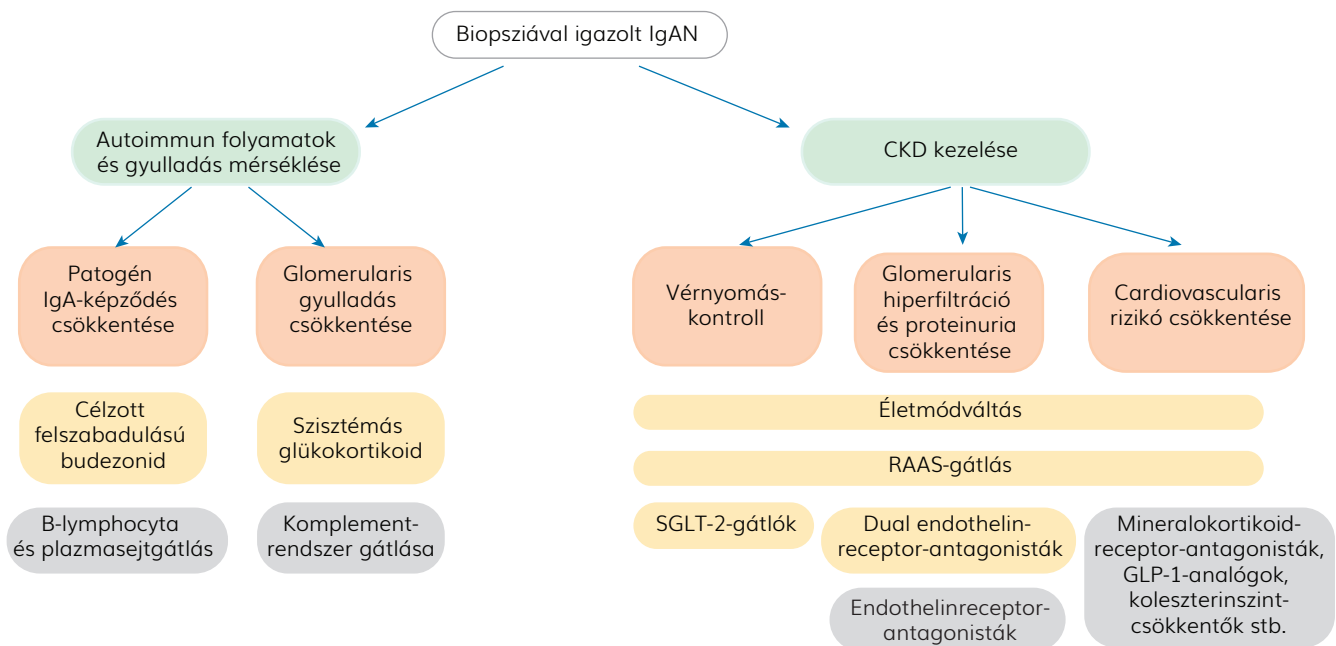
Fontos jövőbeli terápiás opció lehet a *komplement útvo-nal gátlása*, ugyanis ismert, hogy az IgA-nephropathia patogenezisében kiemelt az alternatív és a lektinútvo-nal szerepe (8). A KDIGO-ajánlás alapján szupportív terápia ellenére magas rizikóbesorolásban maradó betegeknél, 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> feletti GFR-érték esetén szóba jön a betegek folyamatban levő klinikai vizsgálatokba való besorolása, amelyek közül számos a komplementrendszer bizonyos elemeit célozza (6). Komplementrendszer gátló hatóanyagok esetén fontos a mellékhatásokra, különösen az infekciók mérséklésére való odafigyelés, C5 faktort gátlók esetén például a tokkal rendelkező baktériumok (például meningococcus) okozta infekciók veszélye nő, tehát a betegeknél ezen kórokozók elleni oltás szükséges (6). A lektin vagy alternatív útvo-nal gátlása esetén, mivel nem érintett a terminális komplementkomplex, kevésbé nő az infekciók veszélye (6). Legígéretesebb eredményeket eddig az iptacopannal, egy szelektív faktor B-gátló hatóanyaggal érték el, amelynek az alternatív útvo-nal gátlásában

van szerepe. Miután fázis II vizsgálatban az iptacopant kapó betegeknél jelentős, 40%-os proteinuriacsökkenést észleltek, így már egy fázis III vizsgálat, az APPLAUSE trial van folyamatban, amely 470 magas rizikójú IgAN-betegen fogja vizsgálni az iptacopan hatását (6, 8, 29). Egyelőre interim eredmények állnak rendelkezésre, azok alapján az iptacopan jelentős proteinuriacsökkenést eredményezett a placebohoz képest a kilencedik hónapra, 38,3%-kal mérsékelte a fehérjeürítést a placebohoz képest (30). Az iptacopanon kívül más komplementrendszer-inhibitorok is ígéretes eredményeket mutattak fázis II vizsgálatokban a proteinuria jelentős csökkentésével, mint a cemdisiran (C5-öt gátló RNS) és az avacopan (kis molekulású C5 A receptort blokkoló) (6, 8). Rajtuk kívül a pegcetacopannal (C3- és C3b-gátló hatóanyag), illetve a ravulizumabbal (C5 elleni monoklonális antitest) vannak folyamatban fázis II vizsgálatok (6, 7). A narsoplimab, amely egy humanizált MASP2 elleni antitest, ami így a lektinútvo-nal gátlására képes, ígéretes eredményeket hozott egy fázis II vizsgálatban a proteinuria 61%-os csökkentésével, azonban ennek igazolása az ARTEMIS fázis III vizsgálatban nem járt sikerrel (6, 8, 31, 32).

Az IgA-nephropathiában a B-lymphocyták és plazmasejtek túlélésében kiemelt szerepet kap a BAFF és az APRIL – a kórképben mindkét faktor emelkedett szintjét észlelték (8). Mindezek alapján nem meglepő, hogy számos *APRIL- vagy BAFF-gátló hatóanyaggal* folynak klinikai vizsgálatok, igen jó eredményekkel. Miután a ZigaKibart, egy humanizált monoklonális APRIL elleni antitest fázis I/II vizsgálatban szignifikáns mértékben csökkentette a proteinuria mértékét és az IgA, valamint Gd-IgA1 szintjét, hatását már egy fázis III vizsgálatban, a BEYOND-ban vizsgálják (33, 34). Egy szelektív BAFF-inhibitor, a blisibimod pedig a BRIGHT-SC fázis II és III vizsgálat eredményei alapján jelentős mértékben tudta csökkenteni a proteinuriát és az immunglobulinszinteket (35). Sibeprenilimab szintén majdnem 50%-os proteinuriacsökkenést ért el az ENVISION fázis II vizsgálatban, fázis III VISIONARY vizsgálat pedig folyamatban van (8, 36). A telitacicept egy másik ígéretes hatóanyag, amely egy szolúbilis fúziós protein, ami tartalmazza az IgG1 Fc-részét és a TACI extracelluláris részét, így a BAFF és APRIL együttes gátlására képes (37). Wu és munkatársai egy fázis II vizsgálatban telitacicept alkalmazásával 49%-os proteinuriacsökkenést értek el, jó mellékhatásprofil mellett (37). Az atacicept pedig egy szolúbilis TACI-immunglobulin fúziós fehérje, amely a TACI extracelluláris részét tartalmazza. Mivel a TACI a BAFF és az APRIL közös receptora, így együttes gátlásukkal képes csökkenteni a Gd-IgA1 szintet és a proteinuriát a klinikai vizsgálatok alapján (8, 38, 39).

Számos klinikai vizsgálatban kísérelték meg a Gd-IgA1-et termelő plazmasejtek gátlását (8). A vártak ellenére a rituximab (amely egy CD20 elleni monoklonális antitest) nem tudott jelentős eredményt felmutatni IgA-nephropathiával élő betegekben (8). A hatástalanság magyarázata lehet, hogy vizsgálatok alapján az IgA-pozitív plazmablastok CD20-expressziója kifejezetten alacsony, illetve a plazmasejteken sem expresszálódik a CD20, így a rituximab nem tud hozzájuk kötődni (2, 37). Mivel a rituximab, azathioprin, ciklofoszfamid, kalcineurininhibitorok adása nem hozott meggyőző eredményt a vizsgálatok során, a KDIGO nem javasolja az alkalmazásukat, kivéve RPGN-forma esetén ciklofoszfamid adását (5, 40).

**2. ábra. IgAN-ban alkalmazható terápiás megfontolások (szürkével jelölve a várható jövőbeni kezelések, sárgával a már elérhető terápiás lehetőségek) (46)**



Az IgAN-patogenezisben szerepet kapó Toll-like receptorok gátlására hidroxiklorokin alkalmazását próbálták, tekintettel arra is, hogy számos autoimmun betegségben jó eredményeket értek el használatával (41). Mivel kínai betegcsoportban a hidroxiklorokin RAAS-gátlás mellett képes volt hatékonyan csökkenteni a proteinuriát számos kis betegszámú RCT-ben, a KDIGO ajánlása felveti kínai IgAN-betegekben alkalmazásának lehetőségét szupportív terápia ellenére fennálló proteinuria esetén (41–43). Kaukázusi betegcsoportban azonban nincsenek elérhető adatok a használatáról (2).

Jövőbeni terápiás lehetőségként kecsegtet baktériumok által termelt IgA1-specifikus proteázok alkalmazása (7). IgAN-egérmodellben már tesztelték IgA-specifikus proteázok hatását, amellyel csökkent a haematuria és a mesangialis depozitumok mennyisége (44).

Összegzésként kiemelhető, hogy szupportív terápia ellenére magas rizikójú IgAN-betegek esetében amennyiben immunuszuppresszió szükségessége áll fenn, az első vonalbeli terápia hat-kilenc hónapos glükokortikoidkezelés (3). Glükokortikoidterápia indítása az alábbi betegcsoportokban javasolható: progresszív atípusos megjelenései formák (RPGN), nephrosisszindróma vagy hat hónapos szupportív terápia ellenére magas rizikóban maradó betegek az IgAN Prediction Tool, MEST-C score alapján (45). Glükokortikoidkezelés esetében emelkedett toxicitás várható 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti GFR-érték, diabetes mellitus fennállása, előrehaladott életkor, 30 feletti BMI, korábbi halmozódó infekciók vagy latens infekciók fennállása (hepatitis, tuberculosis) esetén, valamint májcirrózis, osteoporosis, pszichózis vagy aktív gyomor-, illetve duodenumfekély esetén, így ezen betegcsoportokban nem javasolt vagy csak fokozott óvatossággal adható szisztémás szteroid (5, 45). Glükokortikoidok alkalmazása esetén a módosított TESTING vizsgálatban alkalmazott 0,4 mg/kg/nap dózis hatásossága és csökkent mellékhatásainak tekintetében jó

választás lehet, azonban alkalmazása esetén minden esetben *Pneumocystis jirovecii* elleni profilaxis szükséges (3). Szisztémás szteroid helyett jó alternatíva lehet módosított felszabadulási budeszoid alkalmazása – például glükokortikoidok alkalmazásának kontraindikációjának esetében (3). Emellett a komplementinhibitorok is ígéretes opcióként szolgálhatnak adjuváns terápiaként súlyos, magas rizikójú betegségben szisztémás glükokortikoid vagy módosított felszabadulási budeszoidterápia kiegészítésére (3). A BAFF- és APRIL-gátlók szintén a közeljövő terápiás lehetőségei lehetnek. Más terápiás opciók kimerülése és ezek ellenére fennálló proteinuria esetén pedig hidroxiklorokin alkalmazása is felmerülhet (3). Az IgA-nephropathia jelenlegi és jövőbeni kezelési lehetőségeit a 2. ábra foglalja össze.

## Irodalom

- Maixnerova D, Tesar V. Emerging Modes of Treatment of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci* 2020;21(23). <https://doi.org/10.3390/ijms21239064>
- Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(11):2464-73. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad146>
- El Karoui K, Fervenza FC, De Vriese AS. Treatment of IgA nephropathy: A Rapidly Evolving Field. *J Am Soc Nephrol* 2024;35(1):103-16. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000242>
- Caster DJ, Lafayette RA. The Treatment of Primary IgA Nephropathy: Change, Change, Change. *American Journal of Kidney Diseases* 2024;83(2):229-40. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.08.007>
- 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>
- Rajasekaran A, et al. Current Understanding of Complement Proteins as Therapeutic Targets for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy. *Drugs* 2023;83(16):1475-99. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01940-2>
- Scionti K, et al. New Insights into the Pathogenesis and Treatment Strategies in IgA Nephropathy. *Glomerular Dis* 2022;2(1):15-29. <https://doi.org/10.1159/000519973>

8. Petrou D, et al. IgA Nephropathy: Current Treatment and New Insights. *Antibodies (Basel)* 2023;12(2). <https://doi.org/10.3390/antib12020040>
9. 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(6):1661-8. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.02.018>
10. 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(10388):1584-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00569-X)
11. Heerspink HJL. ALIGN Phase 3 primary endpoint analysis: atrasentan shows significant reduction in proteinuria in patients with IgA nephropathy, in ERA Congress 2024. 2024: Stockholm, Sweden.
12. Heerspink HL, et al. #4341 ASSIST study design: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of atrasentan in patients with iga nephropathy (IGAN) ON SGLT2i. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38(Supplement\_1). [https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c\\_4341](https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_4341)
13. Canney M, et al. Quantifying Duration of Proteinuria Remission and Association with Clinical Outcome in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):436-47. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030349>
14. 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):859-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01554-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01554-4)
15. 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):1888-98. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5368>
16. Zhang Y, et al. Corticosteroids in the treatment of IgA nephropathy: lessons from the TESTING trial. *Pediatr Nephrol* 2023;38(10):3211-20. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05919-9>
17. 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>
18. 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):1044-52. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>
19. Zhao H, et al. Immunosuppression versus Supportive Care on Kidney Outcomes in IgA Nephropathy in the Real-World Setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(9):1186-94. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000215>
20. Schena FP, Cox SN. Is it time for personalized therapy in IgA nephropathy patients? *J Nephrol* 2023;36(8):2171-3. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01745-2>
21. Roccatello D, et al. The steroid-sparing effects of a mycophenolate mofetil-based regimen in the management of immunoglobulin A nephropathy in patients with histologically active lesions: A comparison with a control cohort receiving conventional therapy. *J Nephrol* 2023;36(8):2223-31. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01636-6>
22. Schena FP, et al. Randomized clinical study to evaluate the effect of personalized therapy on patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J* 2022;15(5):895-902. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab263>
23. Joly PD. Treatment of IGA nEphropathy according to Renal lesions (TIGER). 2018.
24. 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. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.09.017>
25. Coppo R. A disease-modifying approach to the treatment of IgA nephropathy targeting mucosal IgA synthesis and beyond. *Kidney Int* 2023;103(2):258-61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.10.019>
26. Tang S, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(2):802-12. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00460.x>
27. Tang SC, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77(6):543-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.499>
28. Hou FF, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(2):e2254054. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54054>
29. Rizk DV, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep* 2023;8(5):968-79. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.041>
30. Novartis, New Novartis Fabhalta® (iptacopan) data show clinically meaningful and statistically significant proteinuria reduction of 38.3% versus placebo for patients with IgA nephropathy (IgAN). 2024: <https://www.novartis.com/news/media-releases/new-novartis-fabhalta-iptacopan-data-show-clinically-meaningful-and-statistically-significant-proteinuria-reduction-383-versus-placebo-patients-iga-nephropathy-igan>.
31. 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>
32. Corporation O. Omeros corporation provides update on interim analysis of artemis-igan phase 3 trial of narsoplimab in iga nephropathy. 2023.
33. Barratt J. One year of zigakibart treatment shows clinically meaningful proteinuria reduction and good tolerability in a Phase 1/2 study of IgA nephropathy, in ERA Congress 2024. 2024: Stockholm, Sweden.
34. Trimarchi H. WCN24-1837 beyond: a phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled trial of zigakibart in adults with iga nephropathy. 2024: KI REPORTS. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.362>
35. Huang X, Xu G. An Update on Targeted Treatment of IgA Nephropathy: An Autoimmune Perspective. *Front Pharmacol* 2021;12:715253. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.715253>
36. Mathur M, et al. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390(1):20-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305635>
37. Wu L, Du X, Lu X. Role of telitacicept in the treatment of IgA nephropathy. *Eur J Med Res* 2023;28(1):369. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01320-2>
38. Barratt J, et al. MO039 The 24-week interim analysis results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of atacicept in patients with iga nephropathy and persistent proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020;35(Supplement\_3). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa140.MO039>
39. Barratt J, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Kidney Int Rep* 2022;7(8):1831-41. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.05.017>
40. Natale P, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):Cd003965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003965.pub3>
41. 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>
42. Yang YZ, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy. *Am J Nephrol* 2018;47(3):145-52. <https://doi.org/10.1159/000487330>
43. Si FL, et al. Comparison between hydroxychloroquine and systemic corticosteroids in IgA nephropathy: a two-year follow-up study. *BMC Nephrol* 2023;24(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03238-7>
44. Lechner SM, et al. IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(9):2622-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015080856>
45. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases* 2021;78(3):429-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>
46. Barratt J. When to treat autoimmunity and when CKD in IgA Nephropathy, in ERA Congress 2024. 2024: Stockholm, Sweden.