

Redaktion

Bernhard Hellmich, Kirchheim unter Teck
 Julia Holle, Neumünster
 Frank Moosig, Neumünster



Update Immunglobulin-A-Vaskulitis

Thomas Neumann^{1,2}

¹ Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

² Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Die Immunglobulin-A-Vaskulitis (IgAV) ist eine systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Ig(Immunglobulin)A-Immunkomplexbildung und einem breiten Spektrum klinischer Konstellationen. Typische Manifestationen sind Purpura, Arthralgien oder Arthritiden, Enteritis und Glomerulonephritis. Die IgAV ist die häufigste Vaskulitis im Kindesalter mit meist unkompliziertem und selbstlimitierendem Verlauf. Erwachsene erkranken deutlich seltener an einer IgAV, wobei die Verläufe insbesondere bei renaler oder gastrointestinaler Manifestation komplizierter sind. Verschiedene Trigger der IgAV, darunter Infektionen, wurden beschrieben, wobei eine gestörte Glykosylierung von IgA1 mit konsekutiver Freilegung von Bindungsstellen für Autoantikörper die pathophysiologische Voraussetzung für die Vaskulitis ist. Therapeutische Strategien mit Immunsuppressiva sind bisher mit geringer Evidenz unterlegt, berücksichtigen die Schwere der Organmanifestationen und orientieren sich an den Empfehlungen zur Behandlung anderer Vaskulitiden der kleinen Gefäße. Benigne Verläufe werden symptomatisch behandelt. Die langfristige Prognose der IgAV ist von der renalen Manifestation beeinflusst.

Schlüsselwörter

Purpura Schönlein-Henoch · Kleingefäßvaskulitis · Therapie · Prognose · Manifestationen

In diesem Beitrag

- **Diagnose und Klassifikation**
- **Pathogenese**
- **Klinische Assoziationen**
- **Manifestationen**
 Haut • Gelenke • Gastrointestinaltrakt • Niere • Weitere Manifestationen
- **Therapiestrategien**
 Colchicin • Dapson • Kortikosteroide • Azathioprin • Mycophenolat-Mofetil • Ciclosporin A • Cyclophosphamid • Rituximab
- **Prognose**

Die Immunglobulin-A-Vaskulitis (IgAV), früher als Purpura Schönlein-Henoch beschrieben, ist eine leukozytoklastische, immunkomplexvermittelte Vaskulitis der kleinen Gefäße mit charakteristischen Ig(Immunglobulin)A1-dominanten Immuna-blagerungen. Haut, Gelenke, Gastrointestinaltrakt und Nieren können neben weiteren sehr seltenen Manifestationen (alveoläre Hämorrhagie, Myokarditis, Uveitis, Keratitis, Skleritis, zerebrale Vaskulitis, periphere Neuropathie, Orchitis) betroffen sein. Die IgAV ist mit einer jährlichen Inzidenz von 3–26,7 pro 100.000 die häufigste Vaskulitis im Kindesalter [11, 41]. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei 6 Jahren. Für Erwachsene wird eine jährliche Inzidenz von 0,8–1,8 pro 100.000 angenommen [41, 58]. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 50 Jahren. Epidemiologische

Daten sind aufgrund der Heterogenität der angewendeten Klassifikationskriterien nur eingeschränkt vergleichbar. Die IgAV verläuft meist selbstlimitierend und bedarf lediglich einer symptomorientierten Therapie. Allerdings müssen organ- oder lebensbedrohende Komplikationen aggressiv immunsuppressiv behandelt werden.

Die erste Beschreibung eines 4 Jahre alten Jungen mit Arthritis, Purpura, gastrointestinaler und renaler Beteiligung erfolgte 1802 durch William Heberden. Im Jahr 1837 erkannte Johann Schönlein den Zusammenhang zwischen Purpura und Arthralgien, und Eduard Henoch ergänzte 1874 die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und der Nieren [17, 49].

Die renale Manifestation der IgAV und die sehr viel häufigere IgA-Nephropathie (IgAN) weisen histologische Gemeinsam-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 ACR(American College of Rheumatology)- und EULAR(European League against Rheumatism)/PRINTO(Paediatric Rheumatology International Trials Organization)/PRES(Paediatric Rheumatology European Society)-Klassifikationskriterien und CHCC(Chapel Hill Consensus Conference)-Nomenklatur der IgA(Immunglobulin A)-Vaskulitis		
ACR-Klassifikationskriterien (1990)	EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien 2008	Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 2012
Alter ≤ 20 Jahre bei Krankheitsbeginn	Palpable Purpura, dominierend an den unteren Extremitäten	Vaskulitis mit IgA1-dominanten Ablagerungen
Palpable Purpura	Diffuse, kolikartige abdominelle Schmerzen mit akutem Beginn (Invagination oder Blutung möglich)	Betroffen sind die kleinen Gefäße (Kapillaren, Venolen oder Arteriolen) der Haut und des Gastrointestinaltraktes
Akute abdominelle Schmerzen	Leukozytoklastische Vaskulitis mit dominierend IgA-Ablagerungen oder proliferative Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen	Arthritiden sind häufig
Histologischer Nachweis von Granulozyten in der Wand der kleinen Arteriolen oder Venolen	Arthritis mit akutem Beginn (Schmerzen, Schwellung und Funktionseinschränkung), Arthralgien mit akutem Beginn (Schmerzen ohne Schwellung oder Funktionseinschränkung)	Glomerulonephritis (nicht von der IgA-Nephropathie zu unterscheiden) kann auftreten
–	Proteinurie > 0,3 g/24 h oder > 30 mmol/mg Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanurin, Hämaturie oder Erythrozytenzylinder: > 5 Erythrozyten/HPF oder Erythrozytenzylinder oder Proteinurie ≥ 2+ im Spontanurin	–
≥ 2 von 4 Kriterien	Kriterium 1 (obligatorisch) und ≥ 1 weiteres Kriterium	–
Sensitivität 87,1 %, Spezifität 87,7 %	Sensitivität 100 %, Spezifität 87 %	–
HPF „High Power Field“, Haupt Gesichtsfeld		

keiten auf. Auch die IgAN ist durch glomeruläre IgA-Ablagerungen und mesangial proliferative Veränderungen charakterisiert, allerdings fehlen systemische Manifestationen. Es resultiert die Hypothese, dass IgAN und IgAV Varianten derselben Erkrankung sind. Unterstützt wird diese Vermutung durch familiäre Cluster mit IgAN und IgAV [7]. Während sich jedoch die Nephritis im Rahmen einer IgAV als akutes nephritisch/nephrotisches Syndrom präsentiert, verläuft die IgAN meist schleichend und kann auch als zufälliger histologischer Befund bei der Abklärung einer asymptomatischen Hämaturie auffallen. Patienten mit renaler IgAV sind jünger als bei der IgAN und haben meist eine raschere Verschlechterung der Nierenfunktion [50].

Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose der IgA wird nach klinischen und histologischen Kriterien gestellt. Weitere Vaskulitiden der kleinen Gefäße müssen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Obwohl bei bis zu 50% der Patienten ein erhöhtes IgA im Serum vorliegt und bei einigen Patienten eine Komplementverminderung besteht, sind diese Laborparameter als diagnostisches Kriterium zu unspezifisch [48].

In der ACR(American College of Rheumatology)-Klassifikation von 1990 wurden erstmals Kriterien für die IgAV aufgestellt (Tab. 1; [31]). Diese Kriterien basieren auf der Auswertung einer Kohorte von 807 Patienten mit Vaskulitis, darunter 85 mit IgAV. In einer gemeinsamen Initiative der European League against Rheumatism (EULAR), der Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) und der Paediatric Rheumatology European Society (PRES) wurden 2010, basierend auf Daten von 827 Kindern, neue Klassifikationskriterien für die IgAV bei Kindern vorgeschlagen [37]. Im Vergleich zu den ACR-Kriterien (1990) wurde das Kriterium des Patientenalters herausgenommen, und die prädominanten IgA-Ablagerungen, die Nieren- und Gelenkbeteiligung wurden hinzugefügt. Dadurch wird eine Sensitivität von 100% erreicht. Obwohl diese Kriterien für die Diagnose der IgAV im Kindesalter entwickelt wurden, finden sie auch bei Erwachsenen aufgrund des Fehlens spezifisch validierter Kriterien Anwendung. In einer Kohorte von 129 Erwachsenen mit IgAV stellte sich unter Anwendung der EULAR/PRINTO/PRES-Kriterien eine Sensitivität von 99,2% und eine Spezifität von 86% dar, die damit höher lag als die der ACR-Kriterien [18].

Die internationale Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) definierte erstmals

1994 und in einer Überarbeitung 2012 die IgAV, wobei 2012 auf das Eponym „Purpura Schönlein-Henoch“ zugunsten der IgAV verzichtet wurde [23].

Pathogenese

Die genaue Pathophysiologie der IgAV ist nicht aufgeklärt. Die derzeitige Hypothese geht von einer in genetisch prädisponierten Individuen durch Umweltfaktoren getriggerten und durch ein verändertes IgA fehlgeleiteten Immunantwort aus. Unterstützt wird diese Annahme durch die saisonal unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung und meist vorausgehende Infektionen. Fraglich ist bisher, ob eine genetische Prädisposition die spezifische Ausprägung der Erkrankung und den Verlauf beeinflusst. Die Pathophysiologie der renalen Manifestation der IgAV weist wesentliche Gemeinsamkeiten mit der IgAN auf [50]. Charakteristisch sind die Bildung von IgA1-Immunkomplexen und die Ablagerung in den kleinen Gefäßen, insbesondere in der Haut, der Niere und dem Gastrointestinaltrakt. In der sog. Hinge-Region von IgA1 finden sich 3 bis 6 Bindungsstellen, an denen in einer O-Glykosylierung Galaktose über N-Acetylgalactosamine an Serin oder Threonin gebunden wird. Varianten von kritischen Enzymen führen zu einer verminderten



Abb. 1 ▲ Palpable Purpura, teilweise mit hämorrhagischen Nekrosen und Prädilektion an den Unterschenkeln bei einem erwachsenen Patienten mit Immunglobulin-A-Vaskulitis (IgAV). (Mit freundl. Genehmigung © A. Cozzio, Klinik für Dermatologie, Kantonsspital St. Gallen, alle Rechte vorbehalten)

Glykosylierung und der Bildung von Galaktose-defizientem IgA1 (Gd-IgA1). Autoantikörper erkennen Galaktose-defiziente O-Glykane, binden an diese als Neoepitope erkannte Strukturen und bilden darüber Immunkomplexe mit Gd-IgA1. Die Bildung der Immunkomplexe ist der kritische Schritt in der Pathogenese [59]. Gd-IgA1 lässt sich in der Niere und der Haut bei der IgAV nachweisen, und erhöhte Gd-IgA1-Serumspiegel sind mit der Krankheitsaktivität und mit dem Auftreten einer renalen Beteiligung assoziiert [33, 53, 62]. Eine Aktivierung der Komplementkaskade ist an der Gewebeschädigung beteiligt. Erhöhte C3c- und C5a-Fragmente und Ablagerungen von C3 und C5-9 weisen auf eine Aktivierung der alternativen Komplementkaskade hin [60]. Das für die IgAN postulierte Modell von 4 „Hits“ ist auch auf die renale Manifestation der IgAV übertragbar. Infolge der Bildung von Gd-IgA1, Entstehung Gd-IgA1-spezifischer IgG-Autoantikörper, Immunkomplexbildung und Aktivierung mesangialer Zellen mit konsekutiver Freisetzung inflammatorischer Mediatoren entwickelt sich der glomeruläre Schaden [16].

Unterschiedliche Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen legen

eine Bedeutung genetischer Faktoren in der Pathogenese der IgAV nahe [41]. Zwei Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) zeigen Veränderungen in den HLA-Klasse-II-Genen gegenüber Gesunden [26, 27]. López-Mejías et al. wiesen an 285 spanischen Patienten mit der IgAV im Vergleich zu 1006 Kontrollen einen Polymorphismus in der Region zwischen HLA-DQA1 und DQB1 nach [27]. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich der genetische Hintergrund zwischen IgAV und IgAN nicht wesentlich unterscheidet. Mehrere weitere Polymorphismen, die nicht in HLA-Genen liegen, darunter IL(Interleukin)-1-Rezeptor-Antagonist Allel 2 und IL-8, wurden beschrieben [2, 3]. IL-8 ist bedeutsam in der Rekrutierung von Neutrophilen.

Klinische Assoziationen

Die IgAV kann assoziiert mit Infektionen, malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder mit der Einnahme von Medikamenten auftreten. Bei Kindern lassen sich eine jahreszeitliche Häufung der Manifestation im Herbst und Winter sowie in den meisten Fällen eine vorausgehende Infektion im oberen und unteren Respirationstrakt und im Gastrointestinaltrakt nachweisen [10]. Im Gegensatz dazu ist diese Assoziation bei Erwachsenen seltener zu beobachten [10]. Häufige Pathogene sind Staphylokokken, Streptokokken, *Helicobacter (H.) pylori*, Parvovirus und Hepatitis-B-Virus. Es sind mehrere Fälle einer IgAV infolge einer COVID-19-Infektion beschrieben [52]. Die IgAV wurde auch nach Impfungen beobachtet, darunter aktuell nach einer COVID-19-Impfung [36]. In Pharmakovigilanzdaten findet sich neben Impfungen eine Assoziation mit Antibiotika (β -Lactam-Antibiotika, Fluorchinolone und Makrolide) und TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)-Blockern [45]. Ein weiterer Zusammenhang ist mit malignen Erkrankungen beschrieben [40, 63]. In den meisten Fällen liegen solide Malignome vor. Die Patienten mit Tumor-assoziiertes IgAV sind älter, haben häufiger eine nekrotisierende Purpura, eine Hämaturie, alveoläre Hämorrhagie und konstitutionelle Symptome [15]. Möglicherweise trägt die Assoziation mit malignen Erkrankungen zu der in 2 Studien beobachteten Übersterblichkeit für

Patienten mit einer IgAV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei [40, 57]. Darüber hinaus sind Assoziationen einer IgAV mit entzündlichen Darmerkrankungen, Spondyloarthritis und familiärem Mittelmeerfieber beschrieben [1, 38].

Manifestationen

Die Erstmanifestation der IgAV im Kindes- oder Erwachsenenalter bedingt meist einen spezifischen Verlauf. Während abdominale Schmerzen und Arthritis häufiger bei Kindern auftreten, ist eine kutane Vasculitis bei Kindern und Erwachsenen meist vorhanden. Für die renale Beteiligung gibt es keine dominierende Altersgruppe, allerdings ist der Verlauf im Erwachsenenalter meist ungünstiger [28, 57]. Die Erkrankung manifestiert sich innerhalb von Tagen oder Wochen in unterschiedlicher Abfolge an den betroffenen Organen oder tritt als sog. „single organ disease“ z. B. an der Niere oder Haut auf.

Haut

Eine kutane Manifestation wird im Initialstadium bei 75% und im gesamten Verlauf der Erkrankung bei 100% der Patienten beschrieben und präsentiert sich als Purpura mit lokalisierten subkutanen Ödemen (■ Abb. 1; [4, 5]). Bei einem Drittel der Erwachsenen kommt es zu einer nekrotisierenden oder hämorrhagischen Purpura. Die kutane Vasculitis kann in Schüben verlaufen und dauert ungefähr 3 Wochen. Während die Hautläsionen bei Kindern meist an den unteren Extremitäten auftreten, sind bei Erwachsenen häufiger der Körperstamm und die unteren Extremitäten betroffen [25].

Gelenke

Arthralgien und Arthritiden sind bei ca. 84% der Kinder und Erwachsenen mit IgAV vorhanden [5]. Es imponieren Weichteilschwellungen und schmerzhaftes Gelenke, während eine Arthritis seltener auftritt. Typisch sind passagere, oligoartikuläre, nicht destruierende Verläufe, die häufiger die großen Gelenke der unteren Extremitäten betreffen. Auch Myalgien werden beschrieben.

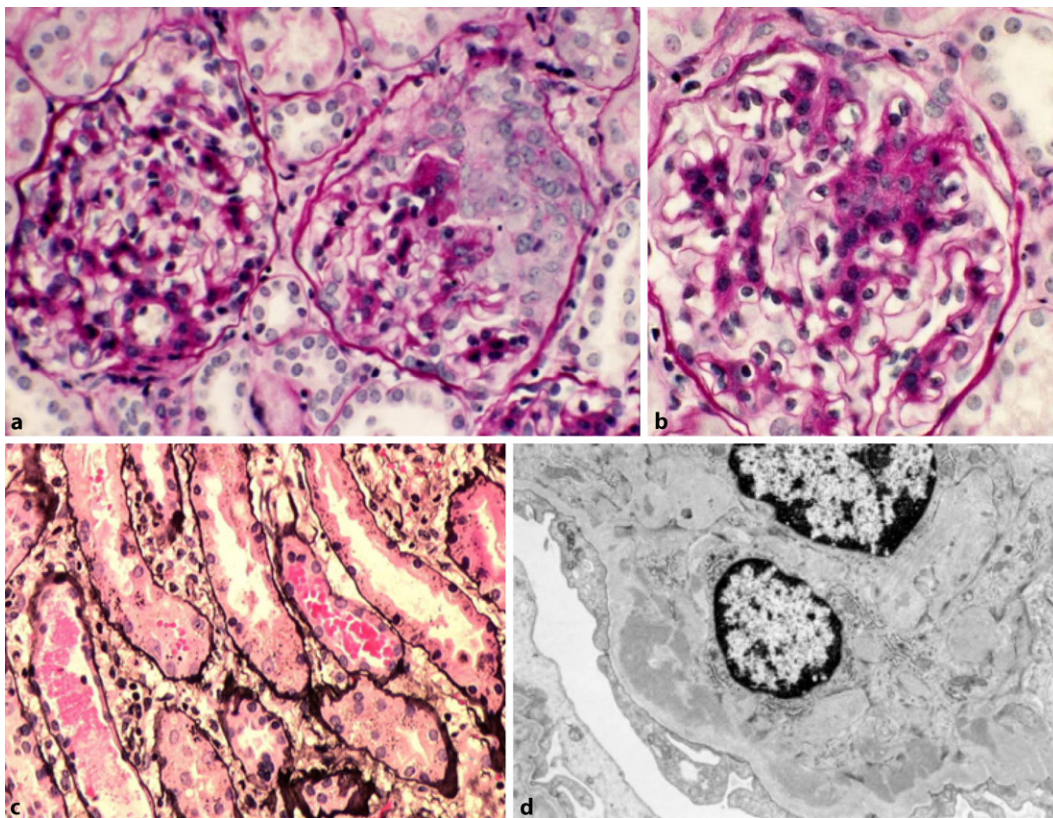


Abb. 2 ▲ **a** Veränderungen bei Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) können variabel sein; links ein Glomerulus mit nur leichter mesangialer Hyperzellularität, während der Glomerulus rechts einen zellulären Halbmond aufweist. **b** Glomerulus mit ausgedehnter mesangialer Hyperzellularität, kleine Adhäsion an der Bowman-Kapsel im oberen rechten Quadranten, was auf den Beginn einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS)-Läsion hinweisen könnte. **c** Interstitielle Veränderungen: Erythrozyten in den Tubuluslumina, die sog. „Verschlammung“ der Erythrozyten und auffällige lysosomale Granula (häufig bei Patienten mit Proteinurie). **d** Elektronenmikroskopie: mesangiale Ablagerungen bei IgAN. (Mit freundl. Genehmigung © I. Bajema, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, alle Rechte vorbehalten)

Gastrointestinaltrakt

Bei der Hälfte der Kinder und Erwachsenen kommt es in einem variablen Intervall nach der kutanen Manifestation zu einer gastrointestinalen Beteiligung [4, 25]. Die Symptome variieren von milden (abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen) bis zu schweren Verläufen (Hämorrhagien, Ischämien, Nekrosen, Invagination, Perforation). Invaginationen sind insbesondere bei Kindern bekannt [12].

Niere

Renale Manifestationen mit Proteinurie, Hämaturie und Erythrozytenzylindern sind bei Erwachsenen (76,2%) häufiger und treten insbesondere in Kombination mit gastrointestinalen Manifestationen und nekrotisierender kutaner Vasculitis auf [61]. Bei bis zu 30% der Erwachsenen kann

initial eine eingeschränkte Nierenfunktion bestehen, während dies nur bei weniger als 1% der Kinder beobachtet wird [40, 61].

Eine Nierenbiopsie ist zur Sicherung der Diagnose und zur Beurteilung der renalen Schädigung von zentraler Bedeutung (Abb. 2). Der histologische Befund an der Niere orientiert sich an der Klassifikation von Pillebout et al. mit Einteilung in 5 histologische Klassen, die eine klinische Korrelation zeigen [40]. Ungünstige renale Prognosefaktoren bei Baseline sind: eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Proteinurie > 1 g/Tag, makroskopische Hämaturie, arterielle Hypertonie und eine im Verlauf persistierende Proteinurie > 1 g/Tag [40, 51]. Diese klinischen Parameter korrelieren mit dem Vorhandensein einer interstitiellen Fibrose und sklerotischen Läsionen in der Biopsie. Während die renale IgAV bei Kindern meist ausheilt,

treten rezidivierende Verläufe im Erwachsenenalter in etwa 20% auf [4, 56]. Rezidive der IgAV wurden auch nach Transplantationen mit einer Häufigkeit von 11,5–60% beobachtet, was in 0–50% zu einem Verlust der Transplantatniere führt [14, 24].

Weitere Manifestationen

Selten tritt eine pulmonale Beteiligung mit alveolärer Hämorrhagie auf. Die Prävalenz wird mit 0,8–5%, allerdings mit einer Mortalität von 28%, angegeben [32]. Eine Myokarditis, Arrhythmien oder Valvulitis wurden in seltenen Fällen beschrieben [42]. Weitere mögliche Manifestationen sind Orchitis, Uveitis, Keratitis, Skleritis, zerebrale Vasculitis oder periphere Neuropathie [61].

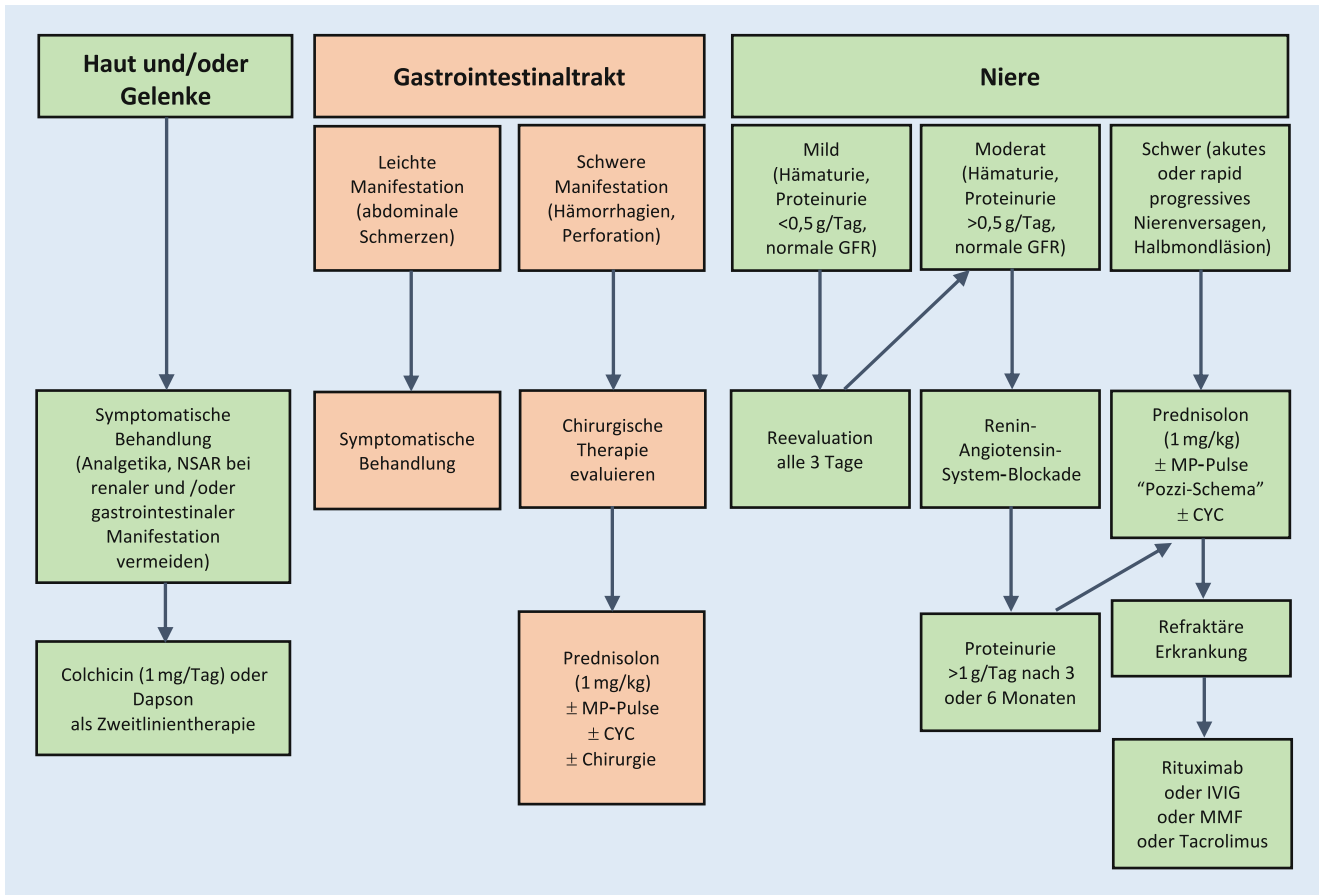


Abb. 3 ▲ Behandlungsalgorithmus für das Management von IgAV (Immunglobulin-A-Vaskulitis)-Patienten entsprechend der Organbeteiligung. *NSAR* nichtsteroidale Antiphlogistika, *MP* Methylprednisolon, *CYC* Cyclophosphamid, *GFR* glomeruläre Filtrationsrate, *IVIG* intravenöse Immunglobulingabe, *MMF* Mycophenolat-Mofetil

Therapiestrategien

Das therapeutische Management der IgAV orientiert sich am klinischen Phänotyp und berücksichtigt den meist benignen und selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung (▣ **Abb. 3**). Eine nicht nekrotisierende Purpura und Arthralgien werden symptomatisch analgetisch behandelt. Dabei sollten nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) aufgrund der potenziellen gastrointestinalen und renalen Beteiligung der Erkrankung vermieden werden. Günstiger sind Paracetamol oder Metamizol. Schwere Verläufe, insbesondere bei gastrointestinaler und renaler Beteiligung, werden mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Medikamenten behandelt. Es besteht jedoch nur eine geringe Evidenz für die immunsuppressive Therapie, und diese basiert v. a. auf pädiatrischen Studien. Auch für die Dauer der Therapie existiert keine evi-

denzbasierte Empfehlung. Für die IgAN konnte in der STOP-IgAN-Studie kein zusätzlicher Effekt einer immunsuppressiven Therapie gegenüber einer bestmöglichen unterstützenden Behandlung dargestellt werden [46].

ACE („angiotensin converting enzyme“-) Hemmer sollten bei milder bis moderater Proteinurie und arterieller Hypertonie immer eingesetzt werden.

Colchicin

Liegt eine isolierte kutane Manifestation vor, dann kann Colchicin (Startdosis 2-mal 0,5 mg/Tag, ggf. steigern auf 3-mal 0,5 mg/Tag) eingesetzt werden [47]. In einer derzeit laufenden kontrollierten Studie (COLCHIVAS, NCT04008316) wird der Effekt einer 6-monatigen Therapie mit 1 mg Colchicin mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten untersucht.

Dapson

Eine Alternative für Patienten mit isolierter kutaner IgAV ist Dapson (Dosis 1–2 mg/kg Körpergewicht oder 50–150 mg/Tag). Eine Glukose-6-phosphat-Defizienz sollte zuvor geprüft werden. In einer laufenden kontrollierten klinischen Studie (ARAMIS, NCT02939573) wird derzeit die Therapie mit Dapson, Colchicin oder Azathioprin bei IgAV und anderen ausschließlich kutanen Vaskulitiden untersucht [30].

Kortikosteroide

Der sinnvolle Einsatz von Kortikosteroiden bei der IgAV wird aufgrund der geringen Evidenz und der potenziellen Nebenwirkungen kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit nicht nekrotisierender Purpura, Arthralgien und milder renaler Beteiligung (mikroskopische Hämaturie, Proteinurie < 1 g/Tag, normale Nierenfunktion)

sind Kortikosteroide nicht empfohlen. Es existieren lediglich pädiatrische Daten, die bezüglich renaler Rezidive und gastrointestinalen Outcomes widersprüchliche Ergebnisse zeigten [8, 21, 22]. Da es keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien für Erwachsene mit IgAV gibt, orientiert sich das Management der renalen Manifestation an der Behandlung der IgAN. Die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* empfiehlt für Patienten mit moderater und schwerer Proteinurie und einer GFR > 50 ml/min das Pozzi-Schema (1 g Methylprednisolon an 3 konsekutiven Tagen jeweils der Monate 1, 3 und 5 und orales Prednisolon 0,5 mg/kg an alternierenden Tagen für 6 Monate) [43, 44].

Azathioprin

Es liegen keine Daten für die Therapie mit Azathioprin (AZA) bei Erwachsenen mit IgAV vor, jedoch zeigen Daten aus kleinen unkontrollierten Studien bei pädiatrischen Patienten, dass sich der klinische Verlauf der Nephritis unter AZA verbessert [9]. Darüber hinaus zeigte sich auch ein Ansprechen der leukozytoklastischen Vaskulitis der Haut [9]. AZA kann alternativ zu Dapson oder Colchicin bei ineffektiver symptomatischer Therapie der kutanen Manifestation eingesetzt werden.

Mycophenolat-Mofetil

Mehrere Studien zeigen einen positiven Effekt von Mycophenolat-Mofetil (MMF) hinsichtlich der Remissionsinduktion bei Patienten mit ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziiertes Vasculitis (AAV) oder IgAN [19, 54]. Basierend auf dem Vorliegen ähnlicher pathologischer Veränderungen bei der AAV, IgAN und IgAV wurde MMF in 2 Fallserien bei Kindern mit Kortikosteroid-resistenter Nephritis mit dem Ziel der Remissionsinduktion und der Vermeidung von Rezidiven erfolgreich eingesetzt [34]. Retrospektive Daten zum Effekt von MMF im Vergleich zu einer Monotherapie mit Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit IgAV und renaler Beteiligung zeigen ein schnelleres Ansprechen von MMF bei gleicher Gesamtremissionsrate, aber weniger Nebenwirkungen [13].

Ciclosporin A

Nach einigen Fallberichten wurde Ciclosporin A (CsA) in einer kontrollierten Studie an 24 pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung im Vergleich zu Methylprednisolon-Pulsen, gefolgt von Prednisolon, über 12 Monate untersucht [20]. Dabei zeigten sich unter CsA eine schnellere Remissionsinduktion und eine niedrigere Rezidivrate als unter Prednisolon-Monotherapie. Für erwachsene Patienten liegen nur wenige Fallberichte vor, die keine abschließende Einschätzung zulassen.

Cyclophosphamid

In Analogie zu den Erfahrungen in der Behandlung anderer Vaskulitiden mit rapid progressiver Glomerulonephritis wird Cyclophosphamid (CYC) auch bei der IgAV bei lebens- oder organbedrohenden Verläufen, insbesondere bei Patienten mit renaler Beteiligung, eingesetzt. Die einzige randomisierte Studie bei Kindern mit IgAV-assoziiertes Nephritis zeigte jedoch keinen positiven Effekt hinsichtlich des renalen Outcomes für CYC zusätzlich zu supportiven Maßnahmen [55]. Bei Erwachsenen mit renaler und gastrointestinaler Beteiligung wurde CYC im Vergleich zu hoch dosierten Kortikosteroiden randomisiert und kontrolliert untersucht [39]. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied in den Remissionsraten nach 6 und 12 Monaten. Die Daten sollten jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden. In der umfangreichsten retrospektiven Auswertung der französischen Vasculitisarbeitsgruppe (French Vasculitis Study Group) war ebenfalls kein zusätzlicher Effekt für CYC nach den ersten 12 Monaten zu erkennen [4].

Rituximab

Die Therapie mit Rituximab (RTX) ist Standard in der Remissionsinduktion und -erhaltung bei der AAV. Basierend auf diesen Erfahrungen wird RTX in refraktären Verläufen der IgAV eingesetzt. Eine monozentrische Auswertung für 22 erwachsene Patienten mit refraktärer IgAV zeigte eine Remissionsrate von 91% nach 6 Monaten und ein gutes Ansprechen der renalen Manifestation [29].

Prognose

Die IgAV verläuft meistens unkompliziert und heilt bei Kindern in 94% und bei Erwachsenen in 89% der Patienten komplett aus [5, 6]. Besteht allerdings eine Nierenbeteiligung, dann ist die Prognose deutlich ungünstiger, und eine komplette renale Remission (keine Proteinurie oder Hämaturie und normale Nierenfunktion) wird bei Erwachsenen nur in 20% nach 15 Jahren erreicht [6, 40]. Eine chronische Nierenerkrankung stellt somit eine wesentliche Komplikation der IgAV dar [40]. Rezidive werden in 20% der erwachsenen Patienten beschrieben, wobei extrarenale Manifestationen im Rezidiv häufiger auftreten (gastrointestinal 16%, Purpura 41%, Arthralgien 11%) [25, 51].

» Eine chronische Nierenerkrankung stellt eine wesentliche Komplikation dar

Das Risiko eines langfristig komplizierten Verlaufs der IgAV ist assoziiert mit spezifischen Organmanifestationen, wobei renale, pulmonale oder gastrointestinale Manifestationen bei erwachsenen Patienten auch zu einer höheren Morbidität und Mortalität führen [35]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Erwachsenen mit IgAV liegt bei 73% nach 5 Jahren, 62% nach 10 Jahren und 45% nach 20 Jahren und damit signifikant unterhalb der gesunden Bevölkerung (Gesamtmortalität: HR [Hazard Ratio] 2,05; 95%-CI [Konfidenzintervall]: 1,69–2,49) [35]. Ein höherer Carlson-Komorbiditätsindex zu Baseline (HR 1,88; 95%-CI: 1,25–2,73), Niereninsuffizienz (HR 1,48; 95%-CI: 1,04–2,22), schwere Infektionen (HR 1,48; 95%-CI: 1,01–2,16) und höheres Lebensalter (HR 1,05; 95%-CI: 1,03–1,06) waren unabhängig mit der Mortalität assoziiert [35].

Fazit für die Praxis

- Die Immunglobulin-A-Vaskulitis (IgAV) ist eine systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Ig(Immunglobulin)A-Immunkomplexbildung und einem breiten Spektrum klinischer Konstellationen.
- Haut, Gelenke, Gastrointestinaltrakt und Nieren können neben weiteren sehr seltenen Manifestationen (alveoläre Hämorrhagie, Myokarditis, Uveitis, Keratitis,

Skleritis, zerebrale Vaskulitis, periphere Neuropathie, Orchitis) betroffen sein.

- **Typische Manifestationen sind Purpura, Arthralgien oder Arthritiden, Enteritis und Glomerulonephritis.**
- **Die IgAV verläuft meist selbstlimitierend und bedarf lediglich einer symptomorientierten Therapie. Allerdings müssen organ- oder lebensbedrohende Komplikationen aggressiv immunsuppressiv behandelt werden.**
- **Die langfristige Prognose der IgAV ist von der renalen Manifestation beeinflusst.**

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Thomas Neumann

Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen

Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen, Schweiz
thomas.neumann@kssg.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Neumann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Benard S et al (2019) Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. *Front Immunol* 10:763
2. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH et al (2002) Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 29:1404–1407
3. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH et al (2002) Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 29:2367–2370
4. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A et al (2017) Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schonlein) in adults: data from 260 patients included in a French multicenter retrospective survey. *Arthritis Rheumatol* 69:1862–1870
5. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V et al (1997) Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 40:859–864
6. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L et al (1997) Long-term prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in adults and children. Italian group of renal immunopathology collaborative study on Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 12:2277–2283
7. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ (2001) What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 59:823–834
8. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A et al (2013) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child* 98:756–763
9. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN et al (2000) Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 136:370–375
10. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J et al (2002) Henoch-Schonlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 32:149–156
11. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C et al (2002) Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 360:1197–1202
12. Gong EJ, Do KH, Chun JH et al (2016) Endoscopic findings of upper gastrointestinal involvement in primary vasculitis. *Gut Liver* 10:542–548
13. Han F, Chen LL, Ren PP et al (2015) Mycophenolate mofetil plus prednisone for inducing remission of Henoch-Schonlein purpura nephritis: a retrospective study. *J Zhejiang Univ Sci B* 16:772–779
14. Han SS, Sun HK, Lee JP et al (2010) Outcome of renal allograft in patients with Henoch-Schonlein nephritis: single-center experience and systematic review. *Transplantation* 89:721–726
15. Hankard A, Michot JM, Terrier B et al (2021) New insights on IgA vasculitis with underlying solid tumor: a nationwide French study of 30 patients. *Clin Rheumatol* 40:1933–1940
16. Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K et al (2021) IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04950-y>
17. Henoch E (1874) Über eine eigentümliche Form von Purpura. *Klin Wochenschr* 11:641
18. Hocevar A, Rotar Z, Jurcic V et al (2016) IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther* 18:58
19. Hou JH, Le WB, Chen N et al (2017) Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 69:788–795
20. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmanen H et al (2011) Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schonlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 26:2159–2166
21. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O et al (2010) Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child* 95:871–876
22. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O et al (2010) Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 95:877–882
23. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al (2013) 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1–11
24. Kanaan N, Mourad G, Thervet E et al (2011) Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1768–1772
25. Kang Y, Park JS, Ha YJ et al (2014) Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schonlein purpura. *J Korean Med Sci* 29:198–203
26. Koskela M, Nihtila J, Ylinen E et al (2021) HLA-DQ and HLA-DRB1 alleles associated with Henoch-Schonlein purpura nephritis in Finnish pediatric population: a genome-wide association study. *Pediatr Nephrol* 36:2311–2318
27. López-Mejías R, Carmona FD, Castaneda S et al (2017) A genome-wide association study suggests the HLA Class II region as the major susceptibility locus for IgA vasculitis. *Sci Rep* 7:5088
28. Lu S, Liu D, Xiao J et al (2015) Comparison between adults and children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 30:791–796
29. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E et al (2018) Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). *Arthritis Rheumatol* 70:109–114
30. Micheletti RG, Pagnoux C, Tamura RN et al (2020) Protocol for a randomized multicenter study for isolated skin vasculitis (ARAMIS) comparing the efficacy of three drugs: azathioprine, colchicine, and dapsone. *Trials* 21:362
31. Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 33:1114–1121
32. Nadrous HF, Yu AC, Specks U et al (2004) Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Mayo Clin Proc* 79:1151–1157
33. Neufeld M, Molyneux K, Pappelbaum KI et al (2019) Galactose-deficient IgA1 in skin and serum from patients with skin-limited and systemic IgA vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 81:1078–1085
34. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamygar M et al (2014) Treatment of severe henoch-schonlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 25:858–863
35. Nossent J, Raymond W, Keen HI et al (2021) Morbidity and mortality in adult-onset IgA vasculitis: a long-term population-based cohort

- study. *Rheumatology (Oxford)* 61(1):291–298. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab312>
36. Obeid M, Fenwick C, Pantaleo G (2021) Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 3:e617
 37. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al (2010) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 69:798–806
 38. Peeters AJ, van den Wall Bake AW, Daha MR et al (1990) Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. *Ann Rheum Dis* 49:638–640
 39. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L et al (2010) Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein purpura. *Kidney Int* 78:495–502
 40. Pillebout E, Thervet E, Hill G et al (2002) Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 13:1271–1278
 41. Piram M, Maldini C, Biscardi S et al (2017) Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 56:1358–1366
 42. Polizzotto MN, Gibbs SD, Beswick W et al (2006) Cardiac involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Intern Med J* 36:328–331
 43. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al (2004) Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 15:157–163
 44. Radhakrishnan J, Catran DC (2012) The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int* 82:840–856
 45. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czmlil J et al (2021) Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev* 20:102707
 46. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al (2015) Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 373:2225–2236
 47. Sais G, Vidaller A, Jucgla A et al (1995) Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 131:1399–1402
 48. Saulsbury FT (2007) Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 369:976–978
 49. Schönlein J (1832) Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie. In: Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie. Nach seinen Vorlesungen niedergeschrieben von einigen seiner Zuhörer und nicht autorisiert herausgegeben. Etlinger, Würzburg
 50. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB et al (2018) Clinical characteristics and treatment patterns of children and adults with IgA nephropathy or IgA vasculitis: findings from the CureGN study. *Kidney Int Rep* 3:1373–1384
 51. Shrestha S, Sumingan N, Tan J et al (2006) Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM* 99:253–265
 52. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M (2021) IgA vasculitis: etiology, treatment, biomarkers and epigenetic changes. *Int J Mol Sci* 22(14):7538

Update on immunoglobulin A vasculitis

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) is a systemic vasculitis of the small vessels with formation of IgA immune complexes and a broad spectrum of clinical constellations. Typical manifestations include purpura, arthralgia or arthritis, enteritis and glomerulonephritis. The IgAV is the most common vasculitis in childhood with a mostly uncomplicated and self-limiting course. In adults IgAV is much less frequent but the course can be more complicated, especially with renal or gastrointestinal manifestations. Various triggers of IgAV including infections have been described, whereby impaired glycosylation of IgA1 with subsequent exposure of binding sites for autoantibodies is a pathophysiological precondition for the vasculitis. Therapeutic strategies with immunosuppressants are so far supported by low evidence, take the severity of the organ manifestations into account and are oriented towards the recommendations for the treatment of other vasculitides of small vessels. Benign courses are treated symptomatically. The long-term prognosis of IgAV is determined by the renal manifestation.

Keywords

Henoch-Schönlein purpura · Small vessel vasculitis · Treatment · Prognosis · Manifestations

53. Tang M, Zhang X, Li X et al (2021) Serum levels of galactose-deficient IgA1 in Chinese children with IgA nephropathy, IgA vasculitis with nephritis, and IgA vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 25:37–43
54. Tang SC, Tang AW, Wong SS et al (2010) Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 77:543–549
55. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. (2004) Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 19:51–56
56. Van de Perre E, Jones RB, Jayne DRW (2021) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): refractory and relapsing disease course in the adult population. *Clin Kidney J* 14:1953–1960
57. Villatoro-Villar M, Crowson CS, Warrington KJ et al (2019) Clinical characteristics of biopsy-proven IgA vasculitis in children and adults: a retrospective cohort study. *Mayo Clin Proc* 94:1769–1780
58. Watts RA, Lane S, Scott DG (2005) What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19:191–207
59. Yanagihara T, Brown R, Hall S et al (2012) In vitro-generated immune complexes containing galactose-deficient IgA1 stimulate proliferation of mesangial cells. *Results Immunol* 2:166–172
60. Yang YH, Tsai IJ, Chang CJ et al (2015) The interaction between circulating complement proteins and cutaneous microvascular endothelial cells in the development of childhood Henoch-Schönlein purpura. *PLoS ONE* 10:e120411
61. Yaseen K, Herlitz LC, Villa-Forte A (2021) IgA vasculitis in adults: a rare yet challenging disease. *Curr Rheumatol Rep* 23:50
62. Zhang X, Xie X, Shi S et al (2020) Plasma galactose-deficient immunoglobulin A1 and loss of kidney function in patients with immunoglobulin A vasculitis nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 35:2117–2123
63. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME (2006) Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol* 55:565–570