

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	185/002	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Immunglobulin A (Purpura Schönlein-Henoch) Vaskulitis

S2k-Leitlinie
der

Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und
der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)
und

der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische
Gastroenterologie und Ernährung, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie sowie der
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

Version: 2. Auflage 2022



Herausgebende

Toni Hospach, Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Martin Pohl, Dominik Müller, Günter Klaus, Martin Bald, Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)

Georg Heubner, Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Thekla von Kalle, Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

Söhnke Dammann, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Peter Höger, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie (AG Pädiatrische Dermatologie)

Korrespondierender Autor Toni Hospach

Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS)

Kriegsbergstr 62

70174 Stuttgart

A.Hospach@klinikum-stuttgart.de

Was gibt es Neues?

Die aktuell vorliegenden Leitlinien konnten erstmals als S2k Leitlinie mit den Expertisen von 6 Fachgesellschaften abgestimmt werden. Es wurden dabei die Indikationen für die Steroidgaben präzisiert (ZNS Beteiligung, Orchitis, pulmonale Hämorrhagie, schwere Organ- oder lebensbedrohliche Erkrankungen). Zudem wurden - anhand der Einteilung in milde, mäßige und schwere Nephritis- die Therapievorschlüsse präzisiert und aktualisiert.

Insgesamt wurden 7 neue Empfehlungsgruppen formuliert.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 1 Klassifizierung	Konsensstärke 100 %
Zur Klassifizierung sollen die von Ozen et al formulierten Ankara 2008 Kriterien verwendet werden.	
Empfehlung 2 Sonografie bei Bauchschmerzen	Konsensstärke 100 %
Bei Bauchschmerzen soll eine Sonografie des Abdomens durch eine/n kinderradiologisch erfahrene/n UntersucherIn erfolgen, um eine Invagination erfassen bzw. ausschließen zu können.	
Empfehlung 3 Hautbiopsie	Konsensstärke 100 %
<p>Eine Hautbiopsie soll nicht bei typischem Befund durchgeführt werden.</p> <p>Diese ist nur bei atypischer Befundkonstellation bzw. zur Abgrenzung gegenüber einer anderen Vaskulitis notwendig. Dabei soll eine immunhistochemische Färbung zur Darstellung von IgA –Immunkomplexen erfolgen.</p>	
Empfehlung 4 Diagnostik bei renaler Beteiligung	Konsensstärke 100 %
<p>Zur Erfassung einer Nierenbeteiligung soll bei allen Patienten ein Urinstatus sowie eine Blutdruckmessung erfolgen. Bei Proteinurie und/oder arterieller Hypertonie sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.</p> <p>Nach abgelaufener IgA Vaskulitis soll der Urin -auch ohne vorherige Nephritis- immer mittels eines Urinstatus über 6 Monate kontrolliert werden</p>	
Ein/e pädiatrische/r Nephrologe/in soll hinzugezogen werden bei großer Proteinurie (>2g/g), persistierender Proteinurie < 2g/g über 2 Monate, Makrohämaturie, arterieller Hypertonie oder eGFR < 90 ml/min*1,73m ² (berechnet auf einer auf Kreatinin oder Cystatin C basierten Formel).	
Bei großer Proteinurie, eingeschränkter GFR oder > 3 Monate persistierender Proteinurie soll eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Bei großer Proteinurie und/oder eingeschränkter eGFR sollte eine frühzeitige Biopsie innerhalb weniger Tage erwogen werden.	
Empfehlung 5 Therapie bei muskuloskelettalen Schmerzen	Konsensstärke 100 %
Bei muskuloskelettalen Schmerzen sollen nichtsteroidale Antiphlogistika (Ibuprofen, Naproxen) verabreicht werden.	
Empfehlung 6 Indikation für Kortikosteroide	Konsensstärke 100 %

Steroide sollen eingesetzt werden bei Orchitis, ZNS-Vaskulitis, pulmonaler Hämorrhagie, anderen schweren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sowie bei schwerer gastrointestinaler Beteiligung wie starken Bauchschmerzen und/oder makroskopisch blutigen Stühlen. Der Einsatz von Steroiden kann bei ausgeprägtem (Blasenbildung, Nekrosen) und progredientem (konfluierende Läsionen) Hautbefund erwogen werden	
Eine prophylaktische Gabe von Steroiden zur Prävention einer Nierenbeteiligung soll nicht erfolgen.	
Eine wirksame Dosis von oralen Steroiden (Prednison oder Prednisolon) beträgt 1-2mg/kg/Tag, maximal 80 mg/Tag.	
Empfehlung 7 Therapie der Nephritis	Konsensstärke 100 %
Das Therapievorgehen soll mit einer/m pädiatrischen Nephrologin/en abgestimmt werden.	
Bei persistierender Proteinurie sollte eine Therapie mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, eingeleitet werden (spätestens nach 3 Monaten).	
Bei milder Nephritis (Proteinurie < 2g/g Crea, normale eGFR) kann der Verlauf zunächst ohne Immunsuppression für 3 Monate kontrolliert werden.	
Bei mäßig ausgeprägter Nephritis und histologisch akuter glomerulärer Inflammation sollten nach Nierenbiopsie Methylprednisolonpulse und anschließend orales Corticosteroid als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Additiv können auch Azathioprin, Mycophenolatmofetil, CicloporinA oder iv. Cyclophosphamid als Erst- oder Zweitlinienmedikament erwogen werden. Orales Cyclophosphamid sollte bei dieser Indikation nicht eingesetzt werden.	
Bei schweren akuten Nephritiden mit GFR-Verlust und hohem Anteil aggressiver, akuter glomerulärer Läsionen wird der Einsatz von Cyclophosphamid (iv) kombiniert mit Methylprednisolonpulsen +/- oralen GS empfohlen.	
Zur Erhaltungstherapie bei schwerer Nephritis kann Azathioprin, CiclosporinA oder Mycophenolatmofetil kombiniert mit Steroiden eingesetzt werden.	

1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Leitlinie ist die Aktualisierung des Wissensstandes zur IgA Vaskulitis mit der Absicht der Optimierung der Patientenversorgung.

1.2 Versorgungsbereich

Die Patienten werden meist ambulant betreut, je nach Schweregrad ist aber auch eine stationäre Versorgung notwendig.

1.3 Patient*innenzielgruppe

Überwiegend sind Kinder und Jugendliche betroffen.

1.4 Adressaten

In der Regel sind niedergelassene KinderärztInnen Erstversorgende. Allerdings sind auch KlinikärztInnen in der Notaufnahme und den Stationen von Kinderkliniken mit dem Krankheitsbild konfrontiert. Bei schweren Verlaufsformen sollen pädiatrische Rheumatologen, Nephrologen oder Gastroenterologen, bei ausgeprägten oder atypischen Hautbefunden Dermatologen hinzugezogen werden.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Aktualisierung der S1- Leitlinie IgA Vaskulitis als S2k Leitlinie erfolgte in Absprache mit den erwähnten Fachgesellschaften. Diese Absprachen erfolgten mittels persönlicher Gespräche, Telefon- und Videobesprechungen. Der Bearbeitungsprozess dauerte vom 1.1.2019 bis zum 11.11.2021. Angesichts des Mangels an hochwertigen und randomisierten Studien erfolgten die Empfehlungen im Konsensverfahren ohne Nennung von Empfehlungs- oder Evidenzgraden.

Vorbemerkung

Die IgA (früher: Purpura Schönlein-Henoch, PSH) -Vaskulitis ist eine leukozytoklastische Vaskulitis mit Befall der kleinen Gefäße vor allem der Haut, des Gastrointestinaltrakts und der Glomeruli mit Ablagerung überwiegend IgA-enthaltender Immunkomplexe. Es ist die häufigste Vaskulitis des Klein- und Schulkindes [1-3]. Eine bei Kindern unter 2 Jahren auftretende leukozytoklastische Vaskulitis und mögliche Variante der PSH wird als „akutes infantiles hämorrhagisches Ödem“ oder „Seidlmayer Kokardenpurpura“ bezeichnet [4, 5]

Klassifikation

Die 1990 veröffentlichten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology wurden zwischenzeitlich durch die Chapel Hill Consensus Criteria von 2012 ergänzt und als Vaskulitis mit überwiegend IgA1- haltigen Ablagerungen definiert [6, 7]. Für das Kindes- und Jugendalter wurden mittlerweile eigene Kriterien (die sog. Ankara 2008 Kriterien) formuliert [8, 9]. Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass Klassifikationskriterien das Ziel haben, Krankheiten eindeutig voneinander

zu differenzieren und primär für Forschungszwecke konstruiert werden. Somit sind sie nicht geeignet, mit einer universellen Präzision eine individuelle Diagnose zu stellen. Diagnosekriterien im engeren Sinne sind abhängig von der nationalen Inzidenz und/oder der lokalen Vorselektion der Patienten (prädiktiver Vorhersagewert) und würden auch einzelne Kriterien unterschiedlich stark gewichten. Solche Kriterien sind für die IgA Vaskulitis nicht vorhanden [10]. Gleichwohl können Klassifikationskriterien -mit dem Wissen um diese Einschränkung- als pragmatische Richtschnur für die Diagnose dienen.

Kriterien zur Klassifikation der kindlichen Purpura Schönlein-Henoch (sog. Ankara 2008 Kriterien) [11]

Palpable Purpura oder Petechien (obligates Kriterium) vorwiegend von lageabhängigen Körperregionen plus 1 der folgenden Kriterien (Sensitivität 100, Spezifität 87 %).

1. Bauchschmerzen: Diffuse, akut beginnende kolikartige Bauchschmerzen. Mögliche weitere Manifestation: Invagination, Hämatochezie.
2. Arthritis oder Arthralgie: akuter Beginn
3. renale Beteiligung: Proteinurie (Albumin-Creatinin-Ratio > 30mg/g oder Eiweiß-Creatinin-Ratio im spontanen Morgenurin > 0,2 g/g), glomeruläre Hämaturie oder Erythrozytenzylinder (> 5/Gesichtsfeld) oder Erythrozyten ≥ 2 + im Urinstix.
4. Histopathologie: typische leukozytoklastische Vaskulitis oder proliferative Glomerulonephritis mit Ablagerung überwiegend IgA-enthaltender Immunkomplexe

Empfehlung 1 Klassifizierung	Konsensstärke 100 %
Zur Klassifizierung sollen die von Ozen et al formulierten Ankara 2008 Kriterien verwendet werden	

Klinische Symptome und Befunde

Klinisch imponieren die palpable Purpura oder Petechien -meist- im Bereich der unteren Extremitäten oder des Gesäßes. Bei ca. 2% der Patienten zeigen sich bullöse Hautveränderungen; auch kokardenförmige Effloreszenzen und Nekrosen sind möglich. Neben den kutanen Effloreszenzen tritt bei bis zu 2/3 eine abdominelle Manifestation mit kolikartigen Bauchschmerzen, ggf. mit Übelkeit, Erbrechen und blutigen Stühlen auf; in 11-19 % der Fälle können Bauchschmerzen auch vor der

Hautmanifestation auftreten [12] [13] [14]. Gelegentlich kann es zu einer Invagination, selten zu einer Darminfarzierung oder Darmperforation kommen. Arthralgien und/oder Arthritiden finden sich häufig. Die Patienten sind sub- oder afebril und wirken meist nicht sehr krank. Prinzipiell kann eine vaskulitische Beteiligung vieler Organsysteme auftreten, neben Nephritis und Orchitis kommt es selten auch zu einer Lungen- oder ZNS-Beteiligung. Häufig finden sich vorausgehende Atemwegsinfektionen [15-19].

Bei Säuglingen und Kleinkindern (Erkrankungsgipfel 4.-24. Monat) kann als Sonderform das **Akute hämorrhagische Ödem des Kleinkindes** („Acute haemorrhagic edema of infancy“, Syn.: Kokardenpurpura Seidlmayer, Morbus Finkelstein) auftreten. Dies ist durch kokardenförmige und urtikarielle Maculae gekennzeichnet, die sich innerhalb von 2-3 Tagen hämorrhagisch umwandeln und dann wie Hämatome imponieren. Besonders betroffen sind neben den unteren Extremitäten die Leisten und das Gesicht sowie die Ohrmuscheln. Organmanifestationen an Nieren und Bauchorganen sind extrem selten Abheilung erfolgt zumeist innerhalb von 1 bis 3 Wochen ohne Rezidiv [4, 5]. Immunhistologisch werden häufiger als IgA- IgM-Immunkomplexe nachgewiesen.

Diagnose

Die Diagnose ist klinisch zu stellen; spezifische labormedizinische Parameter sind nicht bekannt. Bei einer typisch verlaufenden, milden Erkrankung sind meist wenige Laboruntersuchungen notwendig, die in Abhängigkeit von der klinisch-laborchemischen Ausprägung indiziert sein können (s. Tab. 1)[20].

Tab. 1 Vorschlag einer initialen Labordiagnostik

Untersuchung	Indikation	Fragestellung
Blutbild	alle	Zytopenie
BSG, CRP	falls febril- subfebril	DD Sepsis
Quick, PTT, ggf. weitere Abklärung von Hämostasedefekten	flächenhafte Blutungen	DD Gerinnungsstörung
Urinstatus	alle	Hämaturie, Proteinurie
Urinmikroskopie	Hämaturie im Urinstatus	Glomeruläre Erythrozyturie, Erythrozytenzylinder

Eiweiß/Crea Quotient und Albumin/Crea Quotient im Urin	Eiweiß ≥ 100 mg/dl im Urinstatus	glomeruläre Proteinurie Quantifizierung der Proteinurie
Serumcreatinin bzw. Cystatin C (v.a. bei großer Proteinurie), Albumin, Elektrolyte	Pathologischer Urinstatus	Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, nephrotisches Syndrom
Berechnung der eGFR mit Kreatinin- oder Cystatin C-basierten Formeln	Serum-Kreatinin oder Cystatin C oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs	Klassifizierung der Nierenfunktionseinschränkung
Blutdruckmessung	Alle	renale Hypertonie
ANCA, ANA	Unklarer/atypischer Hautbefund, pathologischer Urinstatus	DD andere Vaskulitis

Bauchschmerzen sind durch die gastrointestinale Vaskulitis bedingt und können auf einer Gastritis, Ulzerationen oder intestinaler Purpura beruhen. Die dabei gefürchtete Invagination - ileoileal oder ileokolisch- soll durch eine/n kinderradiologisch erfahrene/n UntersucherIn (Schwerpunkt Kinder- und Jugendradiologie und/oder DEGUM Zertifikat) mittels Sonografie ausgeschlossen werden [14, 21].

Empfehlung 2 Sonografie bei Bauchschmerzen	Konsensstärke 100 %
Bei Bauchschmerzen soll eine Sonografie des Abdomens durch eine/n kinderradiologisch erfahrene/n UntersucherIn erfolgen, um eine Invagination erfassen bzw. ausschließen zu können.	

In seltenen Fällen können auch weitere Organe betroffen sein. Die erweiterte Diagnostik ist dabei abhängig vom Ausmaß der Symptomatik: z. B. Röntgen-Thorax / -CT bei V. a. pulmonale Hämorrhagie, EEG, MRT (inklusive diffusionswichtende und blutungssensitive Sequenzen) bei V. a. ZNS Mitbeteiligung sowie eine Echokardiografie bei V.a. eine Perikarditis. Die Nierenultraschalluntersuchung kann unspezifische Befunde mit veränderter Echogenität und Erhöhung des Nierenvolumens wie bei anderen Glomerulonephritiden zeigen. Bei der nicht so seltenen Hodenschwellung ist eine frühzeitige Sonografie (inklusive Doppler) erforderlich, um eine Hodentorsion rasch auszuschließen.

Eine Biopsie der Haut ist nur in Ausnahmefällen zur Abgrenzung anderer Vaskulitiden notwendig (z.B. bei atypischen Hautbefunden wie Knoten oder Nekrosen). Dabei soll eine immunhistochemische IgA Färbung erfolgen, welche allerdings auch negativ sein kann und in diesem Fall die IgA Vaskulitis nicht ausschließt [22]

Empfehlung 3 Hautbiopsie	Konsensstärke 100 %
Eine Hautbiopsie soll nicht bei typischem Befund durchgeführt werden. Diese ist nur bei atypischer Befundkonstellation bzw. zur Abgrenzung gegenüber einer anderen Vaskulitis notwendig. Dabei soll eine IgA histochemische Färbung erfolgen.	

Eine renale Beteiligung mit Mikro-/Makrohämaturie, Proteinurie, nephritisch-nephrotischem Syndrom kann bei bis zu 80 % auftreten und hat -bei milder Ausprägung- meist eine gute Prognose [17, 23, 24]. Allerdings kann eine anhaltende Nephritis zu schweren Nierenschäden führen [25].

Die Indikation für eine Nierenbiopsie wird bei folgender Konstellation empfohlen: große Proteinurie (Eiweiß-Kreatinin-Quotient $>2\text{g/g}$) oder über 3 Monate persistierende, nicht rückläufige, kleine Proteinurie (Eiweiß-Kreatinin-Quotient $>0,2\text{ g/g Kreatinin}$), $\text{eGFR} < 90\text{ ml/min}\cdot 1,73\text{ m}^2$.

Empfehlung 4 Diagnostik bei renaler Beteiligung	Konsensstärke 100 %
Zur Erfassung einer Nierenbeteiligung soll bei allen Patienten ein Urinstatus sowie eine Blutdruckmessung erfolgen. Bei Proteinurie oder arterieller Hypertonie sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Nach IgA Vaskulitis soll der Urin -auch	

ohne vorherige Nephritis- immer mittels eines Urinstatus über 6 Monate kontrolliert werden
Ein/e pädiatrische/r Nephrologe/in soll hinzugezogen werden bei Proteinurie >2g/g, persistierender Proteinurie < 2g/g über 2 Monate, Makrohämaturie, arterieller Hypertonie oder eGFR < 90 ml/min*1,73m ² (berechnet auf einer auf Kreatinin oder Cystatin C basierten Formel)
Bei großer Proteinurie, eingeschränkter GFR oder > 3 Monate persistierender Proteinurie wird eine Nierenbiopsie empfohlen. Bei großer Proteinurie und/oder eingeschränkter eGFR sollte eine frühzeitige Biopsie innerhalb weniger Tage erwogen werden.

Differentialdiagnostik

Bei klassischer Präsentation der palpablen Purpura mit Bauchschmerzen, Gelenk- und Nierenbeteiligung ist die Diagnose relativ klar. In Abhängigkeit der vorwiegenden klinischen Präsentation können folgende Erkrankungen differentialdiagnostisch erwogen werden:

[26], [27] [11]

- ANCA-assoziierte Vaskulitis (insbesondere bei Jugendlichen)
- Immunthrombozytopenie (ITP) und weitere Gerinnungsstörungen, z.B. Thrombozytopathien, von Willebrand Erkrankung
- Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Purpura annularis teleangiectoides (Purpura anularis Majocchi) oder progressiv pigmententerte Purpura-Dermatose (M. Schamberg, selten)
- Erythema exsudativum multiforme
- akute Postreptokokkenglomerulonephritis
- systemischer Lupus erythematoses
- familiäres Mittelmeerfieber (kann IgA Vaskulitis imitieren oder assoziiert sein)
- septische Arthritis

THERAPIE

Bei muskuloskelettalen Schmerzen ist die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR, z.B. Ibuprofen, Naproxen) ratsam; diese sind nicht kontraindiziert solange die Nierenfunktion normal ist [28, 29]. Eine relative Kontraindikation für NSAR besteht bei aktiver gastrointestinaler Blutung, auch wenn es -für diese spezielle Situation- keine literaturgestützten Daten gibt.

Empfehlung 5	Konsensstärke 100 %
Therapie bei muskuloskelettalen Schmerzen	
Bei muskuloskelettalen Schmerzen sollen nichtsteroidale Antiphlogistika (Ibuprofen, Naproxen) verabreicht werden.	

Bei blandem Verlauf ist eine grundsätzliche Immobilisierung nicht indiziert; dies kann kurzfristig notwendig sein bei starken Bauchschmerzen oder Arthritiden, nicht jedoch bei kutaner oder nephrologischer Symptomatik.

Der Großteil der Patienten mit IgA-Vaskulitis benötigt nur eine supportive Therapie sowie eine adäquate Analgesie. Der Einsatz von Kortikosteroiden ist jedoch im Rahmen bestimmter Indikationen notwendig wie bei einer schweren gastrointestinalen Beteiligung mit starken Bauchschmerzen und/oder makroskopisch blutigen Stühlen, Orchitis, ZNS-Vaskulitis, pulmonaler Hämorrhagie oder anderen schweren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen [21, 30-32] [29] [12, 33-39].

Eine Predniso(lo)ndosis von 1-2 mg/kg KG (maximal 80 mg) für die Dauer von 1 Woche mit anschließendem Ausschleichen über einen Zeitraum von max. 1 – 2 Wochen erweist sich meist als ausreichend. In einer Studie mit 1895 hospitalisierten IgA-Vaskulitis Patienten ließ sich zeigen, dass eine frühzeitige Steroidgabe mit einer geringeren Frequenz von abdominalen Operationen und Endoskopien einherging [31]. Allerdings führen initial verabreichte Glukokortikoide nicht zu einer anhaltenden Remission extrarenaler Symptome [40]. In schweren Fällen ist die Gabe von Methylprednisolonpulsen (10-30 mg/kg, max 1 g/Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen) zu diskutieren [21].

Für andere Medikamente wie Colchizin, Dapson, Heparin, Immunglobuline existieren für das Kindesalter keine ausreichenden Erfahrungen, so dass ein Einsatz individuell zu entscheiden ist.

Die Prophylaxe einer renalen Beteiligung bei der IgA-Vaskulitis ist in mehreren Studien mit kontroversen Ergebnissen untersucht worden. Während Mollica in einer prospektiven Studie über eine Reduktion von renalen Symptomen nach einer Steroidprophylaxe mit 1 – 2 mg/kg Prednison berichtete, ließ sich dieser Effekt in einer anderen Studie nicht nachweisen [41]. Auch weitere

prospektive, randomisiert kontrollierte Studien erbrachten keinen Vorteil einer Steroidprophylaxe [42, 43]. Die randomisierte, kontrollierte Studie von Ronkainen aus dem Jahr 2006 an 171 Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass eine frühe Steroidgabe den Nierenbefall zwar nicht verhindern, wohl aber den Verlauf positiv beeinflussen kann. Von 5 systematischen Übersichtsarbeiten kommt eine Studie [44] zum Ergebnis, dass eine Steroidprophylaxe zu einer Reduzierung einer persistierenden renalen Beteiligung führt, während sich in den vier anderen Übersichten kein Effekt nachweisen ließ [45-48]. Dies wurde zuletzt auch mit der größten randomisierten Studie zur Therapie mit Steroiden bei IgA-Vaskulitis bestätigt [43]. Zusammenfassend kann nach dem gegenwärtigen Stand der Studien nicht zu einer Steroidprophylaxe geraten werden.

Empfehlung 6 Indikation für Kortikosteroide	Konsensstärke 100 %
Steroide sollen eingesetzt werden bei Orchitis, ZNS-Vaskulitis, pulmonaler Hämorrhagie, anderen schweren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sowie bei schwerer gastrointestinaler Beteiligung wie starken Bauchschmerzen und/oder makroskopisch blutigen Stühlen.	
Eine prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden zur Prävention einer Nierenbeteiligung soll nicht erfolgen.	
Eine wirksame Dosis von oralen Steroiden (Prednison oder Prednisolon) beträgt 1-2mg/kg/Tag (maximal 80 mg).	

Therapie der Nephritis

Bei Nierenbeteiligung -in jedem Fall bei einer schweren und/oder anhaltenden Proteinurie oder einer eingeschränkten GFR- sollte das Vorgehen mit einer/m pädiatrischen Nephrologin/en abgestimmt werden [49]. Aufgrund der bei glomerulärer Proteinurie nachgewiesenen Effektivität von ACE Hemmern oder Angiotensinblockern ist die Gabe dieser Medikamente spätestens bei einer anhaltenden Eiweißausscheidung von > 3 Monaten -unabhängig von einer begleitenden immunsuppressiven Therapie- indiziert. Dies soll insbesondere sekundäre Nierenschäden eindämmen oder verhindern [28, 50-52].

Die meisten Erfahrungen gibt es bei Kindern > 2 Jahren mit Ramipril 6 mg/m² KOF, alternativ Enalapril 2,5 mg (20-40 kg KG) bzw. 5 mg (>40 mg KG). Bei deutlichen Nebenwirkungen (Reizhusten) können Lorsatan, Valsartan oder Candesartan eingesetzt werden. Alle Medikamente zur RAAS-Blockade haben in dieser Indikation keine Zulassung und können nur off-label als individueller Heilversuch eingesetzt

werden. Es gibt keinen Nachweis einer Verschlechterung der Nephritis durch körperliche Aktivität. Aus nephrologischer Sicht ist eine Immobilisation daher nicht indiziert.

Beim nephrotischen, nephritischen oder nephrotisch-nephritischen Syndrom ist in 30 – 50 % mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zu rechnen [25]. Aus diesem Grund soll bei Vorliegen einer großen Proteinurie, einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR) oder anhaltenden Proteinurie (s. Definition) ein/e Nephrologe/in involviert werden und spätestens nach 3 Monaten eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Die histologische Einteilung erfolgt anhand der Kriterien der International Study of Kidney Diseases in Children [53].

Bei einer mäßig ausgeprägten Nephritis sollen als Erstlinientherapie i.v. Methylprednisolonpulse und orales Predniso(lo)n eingesetzt werden [54]. Je nach histopathologischem Befund in der Biopsie ist auch eine zusätzliche Gabe von Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin A oder i.v. Cyclophosphamid als Erst- oder Zweitlinientherapie möglich [29].

In der größten pädiatrischen retrospektiven Analyse zur Therapie der schweren Nephritis konnte mit einer hochdosierten Methylprednisolonpulstherapie (750 mg/ KOF m²) in den Monaten 1, 3 und 5 in Kombination mit abnehmender oraler Steroidtherapie eine Remission in 30 % erreicht und die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz von 38 % in der historischen Kontrolle auf ca. 10 % gesenkt werden [54]. Bei ausgeprägter Halbmondbildung über 75 % in der Nierenhistologie ließ diese Studie einen positiven Effekt durch den Einsatz von Cyclophosphamid vermuten [54]. Auch Azathioprin und Cyclosporin A sowie die Plasmapherese wurden in unkontrollierten Studien eingesetzt; allerdings konnte für letzteres zur Therapie der mäßigen Nephritis keine ausreichende Evidenz gezeigt werden [28, 55-58].

Die Therapie der schweren IgA-Nephritis erfolgt in Analogie zu der Therapie der renalen Beteiligung bei systemischer Kleingefäßvaskulitis [59]. Die Induktionstherapie basiert auf hochdosierten Steroidgaben und i.v. Cyclophosphamid gefolgt von der Remission-erhaltenen niederdosierten Steroidtherapie mit AZA, MMF oder CSA [28] [60].

Schweregrad	Definition
mild	<ul style="list-style-type: none"> • Normale GFR (>90 ml/min/1,73 mq) • Kleine Proteinurie (Eiweiß-Crea Ratio < 2,0 g/g)
mäßig	<ul style="list-style-type: none"> • < 50% akute Halbmonde in der Nierenbiopsie und eingeschränkte GFR und/oder große Proteinurie (>2g/g Creatinin)
schwer	<ul style="list-style-type: none"> • > 50% akute Halbmonde in der Biopsie und eingeschränkte GFR und/oder große Proteinurie
Anhaltende Proteinurie	<ul style="list-style-type: none"> • Eiweiß-Crea Ratio > 2,0 g/g für 4 Wochen

	<ul style="list-style-type: none"> • Eiweiß-Crea Ratio > 0,2 g/g für 3 Monate
--	---

Tab 2 Definition des Schweregrads der Nephritis, modifiziert nach [61]

Nachbeobachtung

Nach durchgemachter IgA-Vaskulitis ist es ratsam –auch ohne Zeichen einer Nephritis- den Urin über ca. 6 Monate – ca. 1 x pro Monat- zu kontrollieren, da innerhalb dieses Zeitraumes 97% aller Nephritiden auftreten [62]. Diese Nachkontrollen sollten -selbst im Falle einer Remission- langfristig erfolgen, da ein Übergang in eine chronische IgA-Nephritis ohne systemische Vaskulitis möglich ist [62]. Da Frauen nach durchgemachter IgA-Nephritis in der Schwangerschaft ein hohes Risiko für eine Aktivierung der Nephritis haben, sollte für diese Patientengruppe ein adäquates Monitoring durchgeführt werden [50].

Empfehlung 7 Therapie der Nephritis	Konsensstärke 100 %
Das Therapievorgehen soll mit einer/m pädiatrischen Nephrologin/en abgestimmt werden.	
Bei anhaltender Proteinurie sollte eine Therapie mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) hemmen, eingeleitet werden (spätestens nach 3 Monaten).	
Bei milder Nephritis (Proteinurie < 2g/g Crea, normale eGFR) kann der Verlauf zunächst ohne Immunsuppression kontrolliert werden.	
Bei mäßig ausgeprägter Nephritis und histologisch akuter glomerulärer Inflammation sollten nach Nierenbiopsie Methylprednisolonpulse und anschließend orales Predniso(lo)n als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Additiv können auch Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin A oder iv. Cyclophosphamid als Erst- oder Zweitlinienmedikament erwogen werden. Orales Cyclophosphamid sollten bei dieser Indikation nicht eingesetzt werden.	
Bei schweren akuten Nephritiden mit GFR-Verlust und hohem Anteil aggressiver akuter glomerulärer Läsionen wird der Einsatz von Cyclophosphamid (iv) kombiniert mit Methylprednisolonpulsen +/- oralen GS empfohlen.	
Zur Erhaltungstherapie bei schwerer Nephritis kann Azathioprin, Ciclosporin A oder Mycophenolatmofetil kombiniert mit Steroiden eingesetzt werden.	

Ein mögliches Vorgehen zu Monitoring und Therapie zeigt Schaubild 1 nach Ozen et al. [28]

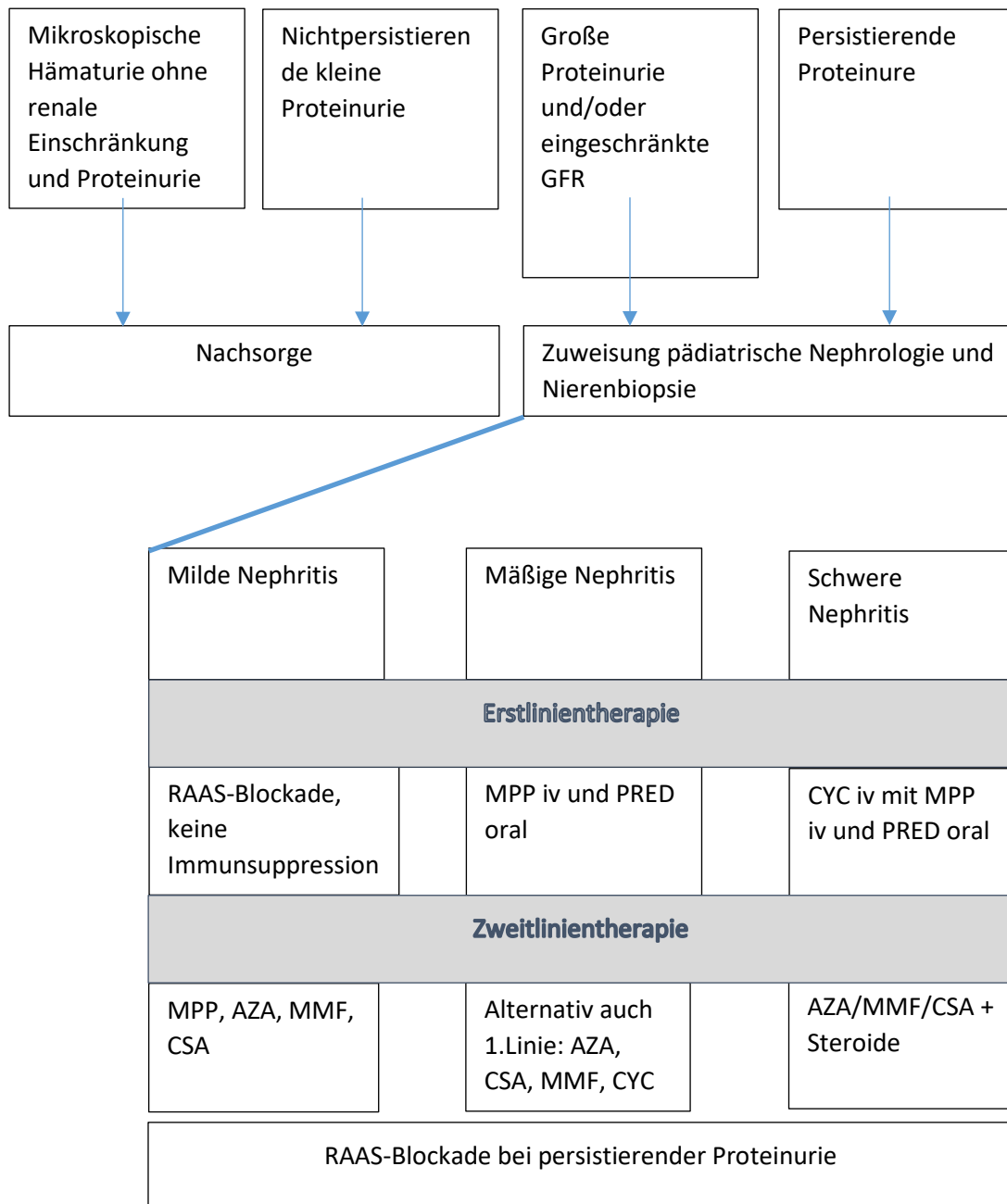


Schaubild 1. Möglicher Therapiealgorithmus für die IgA Vaskulitis (modifiziert nach Ozen et al.) [28]. RAAS-Renin-Angiotensin-Aldosteron System; MPP-Methylprednisolonpulstherapie; PRED-Predniso(lo)n; CYC-Cyclophosphamid, AZA-Azathioprin, MMF-Mykofenolatmofetil, CSA-Ciclosporin A.

LITERATUR

1. Mossberg, M., et al., *Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden*. Scand J Rheumatol, 2018. **47**(4): p. 295-302.