

**Diplomarbeit**

**Rekurrenz für Grunderkrankungen bei  
Nierenlebendspendenempfängern**

eingereicht von

**Peter Thaler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinische Abteilung für Nephrologie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Sabine Zitta**

**Ass.-Arzt Dr.med.univ. Alexander Kirsch**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 14.02.2017*

*Peter Thaler eh*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Betreuern, Ao.Univ.-Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Sabine Zitta und Ass.-Arzt Dr.med.univ. Alexander Kirsch für die großartige Hilfe und Geduldbereitschaft.

Auch möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen Eltern, für die Möglichkeit meines Studiums und der steten Unterstützung.

## Zusammenfassung

IgA-Nephritis ist die häufigste Glomerulonephritis weltweit. Obwohl früher als milde Krankheit angesehen, so weiß man heute, dass ein beträchtlicher Anteil in ein terminales Nierenversagen übergeht und damit eine Nierenersatztherapie notwendig wird.

Wenn möglich sollte man hierbei aufgrund der vielen Vorteile gegenüber einer Dialysebehandlung eine Transplantation anstreben. Eine Transplantation kann sowohl mit einer postmortalen Spende, als auch von einer Lebendspende, entweder von einer/m verwandten oder nicht-verwandten, SpenderIn durchgeführt werden.

Eine häufige Komplikation speziell bei der IgA-Nephritis nach Transplantation ist eine Rekurrenz in der Transplantatniere. Das Ziel dieser retrospektiven Studie mit 28 eingeschlossenen PatientInnen ist zu erörtern, ob es einen Unterschied in der Rekurrenz-Rate im Vergleich von Lebendspenden und postmortalen Spenden gibt. Dafür wurden die PatientInnen in die jeweiligen Gruppen eingeteilt und die Rekurrenz-Rate verglichen. Zusätzlich wurden ebenso die Parameter Blutdruck, Albumin-Creatinin-Ratio und Serumkreatinin nach jeweils 6 Monaten miteinander verglichen.

Zwar konnte durch die geringe Studiengröße kein signifikantes Ergebnis erzielt werden, die Ergebnisse geben aber Anlass für weitere, umfangreichere Studien. Ebenso zeigte sich die Albumin-Creatinin-Ratio nach 6 Monaten als potentieller Prognosefaktor für das Auftreten einer Rekurrenz. Auch dieser Umstand muss aber durch weitere Studien bestätigt werden.

## **Abstract**

IgA nephropathy is the most common form of glomerulonephritis worldwide. Though previously regarded as a mild disease recent data shows, that a considerable proportion ends in end-stage renal disease, requiring a renal replacement therapy.

If possible, renal transplantation is the preferred method of renal replacement therapy.

The graft can either be obtained from a deceased or living donor, where living donors can be related and unrelated to the recipient.

A common complication in a kidney allograft recipient with underlying IgA nephropathy is a recurrence in the transplanted kidney. This retrospective study including 28 patients aims to examine whether there is a difference in the rate of recurrence between transplantations from a living or a deceased donor. Therefore the patients were separated into the respective groups and compared for their rate of recurrence. Furthermore, blood pressure, Albumin-Creatinine-Ratio and serum creatinine after 6 months were compared.

Though the size of the study was too small to reach statistically significant results, it gives reason to examine the issue in further, larger studies. Likewise the Albumin-Creatinine-Ratio after 6 months shows to be a potential factor to predict the risk of recurrence, but this must be validated with further studies as well.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung .....	10
1.1 Chronische Niereninsuffizienz .....	10
1.1.1 CGA - Klassifizierung.....	10
1.1.2 Terminales Nierenversagen .....	11
1.2 Nierentransplantation.....	11
1.3 Definition der IgAN.....	12
1.3.1 Epidemiologie.....	12
1.3.2 Pathophysiologie .....	13
1.3.3 Diagnosestellung .....	15
1.3.4 Nierenbiopsie.....	16
1.3.5 Therapie .....	17
1.3.6 Prognose .....	21
1.3.7 Genetische Disposition .....	26
1.3.8 Differentialdiagnosen .....	26
1.4 Transplantation und Prognose .....	27
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Fragestellung.....	29
2.2 Studienpopulation .....	29
2.2.1 Gesamtpopulation.....	29
2.2.2 Population der postmortalen Spender-Gruppe .....	30
2.2.3 Population der Lebendspenden.....	31
3 Ergebnisse – Resultate.....	33
3.1 Eigenschaften der postmortalen Spender-Gruppe .....	33
3.2 Eigenschaften der Lebendspenden-Gruppe .....	35
3.2.1 Verwandte Lebendspenden.....	36
3.2.2 Nicht-verwandte Lebendspenden .....	38

3.3	Vergleich der Gruppen.....	39
3.3.1	Lebendspenden – postmortale Spenden .....	40
3.3.2	Verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden.....	41
3.3.3	Nicht-verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden.....	42
3.3.4	Verwandte Lebendspende – Nicht-verwandte Lebendspende.....	43
3.3.5	Rekurrenz – keine Rekurrenz .....	43
4	Limitations.....	44
5	Diskussion .....	45
6	Literaturverzeichnis .....	46

## Glossar und Abkürzungen

ACE-Hemmer	...	Angiotensin-Converter-Enzym-Hemmer
ACR	...	Albumin-Kreatinin-Ratio
ARR	...	Absolutes renales Risiko
AT-II-Antagonisten	...	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten
Ca-Kanal-Blocker	...	Calcium-Kanal-Blocker
EGF	...	Epidermal Growth Factor
GFR	...	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	...	Glomerulonephritis
HLA	...	Human Leucocyte Antigen
IgAN	...	IgA-Nephritis
i.v.	...	intravenös
KDIGO	...	Kidney Disease: Improving Global Outcome
mmHg	...	Millimeter-Quecksilbersäule
p.o.	...	peroral
RAAS	...	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismus IgAN .....	14
Abbildung 2: Altersklassen Gesamtpopulation .....	30
Abbildung 3: Altersklassen der postmortalen Spender-Gruppe .....	31
Abbildung 4: Altersklassen Lebendspenden .....	32
Abbildung 5: Rekurrenz der postmortalen Spender-Gruppe .....	33
Abbildung 6: Lebendspenden Rekurrenz .....	35
Abbildung 7: verwandte Lebendspenden Rekurrenz .....	37
Abbildung 8: nicht-verwandte Lebendspenden Rekurrenz .....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tanaka-Score Risikofaktoren .....	24
Tabelle 2: Tanaka-Score Bewertung .....	25
Tabelle 3: Berthoux-Score.....	26
Tabelle 4: Geschlecht Gesamtpopulation.....	29
Tabelle 5: Geschlecht der postmortalen Spender-Gruppe.....	30
Tabelle 6: Geschlecht Lebendspenden .....	31
Tabelle 7: Lebendspende verwandt - nicht verwandt.....	32
Tabelle 8: Eigenschaften der postmortalen Spender-Gruppe .....	34
Tabelle 9: Eigenschaften der Lebendspenden .....	36
Tabelle 10: Eigenschaften der verwandte Lebendspenden.....	37
Tabelle 11: Eigenschaften der nicht-verwandte Lebendspenden .....	39
Tabelle 12: Vergleich Lebendspenden – postmortale Spenden.....	40
Tabelle 13: Vergleich verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden.....	41
Tabelle 14: Vergleich nicht-verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden.....	42
Tabelle 15: Vergleich verwandte Lebendspenden - nicht-verwandte Lebendspenden .....	43
Tabelle 16: Vergleich Rekurrenz - keine Rekurrenz.....	43

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz ist definiert als Anomalitäten in Struktur und Funktion der Niere aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen, die länger als 3 Monate bestehen und Auswirkungen auf den individuellen Gesundheitszustand haben. Um eine chronische Niereninsuffizienz klinisch beurteilen zu können, werden GFR und ACR verwendet.

Definitionsgemäß liegt eine Niereninsuffizienz vor, wenn  $GFR < 60 \text{ mL/min}$  und  $ACR > 30 \text{ mg/g}$  liegt (1).

Die schlechtere Nierenfunktion bedeutet ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Vorfälle. Atherosklerose ist bei PatientInnen mit einer chronischen Niereninsuffizienz weitaus häufiger als in der Normalbevölkerung, wobei vor allem kalzifizierte Atherome vorhanden sind. Ebenso liegen bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz häufig weitere Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie vor (2).

### 1.1.1 CGA - Klassifizierung

Die Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz beruht auf den Faktoren Grunderkrankung (Causa), GFR und ACR.

Als Grunderkrankung kommen hauptsächlich, allerdings nicht ausschließlich, folgende Pathologien in Frage:

- Glomerulonephritis
- Tubulo-interstitielle Nephritis
- Diabetes Mellitus
- Nephrosklerose

(3)

Die Klassifizierung anhand der GFR lässt sich in mehrere Stadien einteilen:

- Stadium I ...  $>90 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche
- Stadium II ...  $60 - 89 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche
- Stadium IIIa ...  $45 - 59 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche
- Stadium IIIb ...  $30 - 44 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche
- Stadium IV ...  $15 - 29 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche
- Stadium V ...  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  Körperoberfläche

Stadium V ist dabei gleichbedeutend mit terminalem Nierenversagen (3).

Anhand der ACR werden 3 Stadien voneinander unterschieden:

- A1 ...  $<30 \text{ mg/g}$
- A2 ...  $30 - 300 \text{ mg/g}$
- A3 ...  $>300 \text{ mg/g}$  (3)

### **1.1.2 Terminales Nierenversagen**

Ist die GFR langfristig auf unter  $< 15 \text{ mL/min}$  gesunken, so spricht man von einem terminalen Nierenversagen. Ist dieser Zustand erstmal erreicht, benötigt die/der PatientIn entweder eine Dialysetherapie oder eine Nierentransplantation (4).

## **1.2 Nierentransplantation**

Nierentransplantation ist die bevorzugte Therapiemöglichkeit bei einer terminalen Niereninsuffizienz. Vorteile gegenüber eine Dialysetherapie sind bessere Lebensqualität und reduzierte Langzeitmortalität (5).

Nachteil ist das Risiko einer relativ großen Operation. Außerdem muss lebenslang eine immunsuppressive Therapie mit teils starken Nebenwirkungen eingenommen werden, wodurch das Risiko an einer Infektion zu erkranken erhöht ist.

Transplantierte PatientInnen müssen sich an ein strenges Nachsorgeschema halten, um die Nierenfunktion und die Immunsuppression zu kontrollieren (6).

Es gibt zwei mögliche Spenderarten, einerseits eine postmortale Spende von hirntoten Spendern aus dem Organspende-Programm Eurotransplant, andererseits eine Lebendspende eines Bekannten. Den weitaus größeren Anteil machen die postmortalen Spenden aus. Oftmals kann es allerdings zu langen Wartezeiten für ein passendes Organ kommen.

Wichtig für die Transplantation ist die Übereinstimmung des HLA-System von Spender und Empfänger, um akute und chronische Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Bei postmortalen Spenden müssen Spenderorgan und Empfänger außerdem in Bezug auf das AB0-Blutgruppensystem kompatibel sein (7).

### **1.3 Definition der IgAN**

IgAN ist die weltweit häufigste Glomerulonephritis. Es handelt sich um eine proliferative, mesangiale Glomerulonephritis. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist die Ablagerung von IgA-Immunkomplexen im Mesangium des Glomerulum, das in weiterer Folge zu einer Komplementaktivierung und einer Entzündungsreaktion führt und dadurch die Nierenfunktion beeinträchtigt (8).

#### **1.3.1 Epidemiologie**

Die IgAN ist die häufigste primäre Glomerulonephritis, es gibt allerdings starke demographische und geografische Unterschiede.

Die höchste Inzidenz tritt in Asien, vor allem in China und Japan, auf, die ca. 40% der Erkrankungen weltweit ausmachen, gefolgt von Europa mit ca. 30% und den USA mit ca. 20%. Das Auftreten in der Bevölkerungsgruppe afrikanischer Ethnizität ist deutlich geringer, wobei nicht klar ist, auf welcher Grundlage dieser Unterschied beruht (8).

Eine mögliche Erklärung für die geografische Heterogenität wird in der verschiedenen genetischen Disposition der Bevölkerungsgruppen vermutet. Es wird aber davon ausgegangen, dass ein großer Einfluss auch durch die unterschiedliche Handhabung von Nierenbiopsien in den verschiedenen Ländern besteht. So gibt es beispielsweise in Japan ein Urinscreening im Schulalter, bei dem Befunde wie Proteinurie oder Mikrohämaturie nachgewiesen werden kann. Nachdem eine IgAN eine histologische Diagnosestellung erfordert, wird vermutet, dass es eine hohe Dunkelziffer vor allem in den Ländern gibt, in denen man eher restriktiv mit Nierenbiopsien umgeht (9,10).

Durch die schwere Diagnosestellung, vor allem bei einer stummen IgaN, ist die genaue Beschreibung der Epidemiologie also schwierig, es wird mittlerweile aber von einer hohen Zahl ausgegangen. Sinniah et. al. hat in einer Studie, in der 200 Autopsien ohne vorherigen Hinweis auf IgAN stattgefunden haben, eine Prävalenz mesangialer IgA-Ablagerung von 4% beschrieben (11).

Auch das Verhältnis zwischen Männern und Frauen differiert je nach untersuchtem Land (Männer – Frauen: 1:1 in Japan, 6:1 in Europa und USA), man kann aber sagen, dass Männer häufiger betroffen sind (9,10).

Die IgAN kann grundsätzlich in jedem Alter auftreten, es besteht allerdings ein Häufigkeitsgipfel in der zweiten und dritten Lebensdekade (9,10).

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Der genaue Pathomechanismus der IgAN konnte bis jetzt noch nicht herausgefunden werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine Systemerkrankung zugrunde liegt, bei der die Nieren sozusagen das Hauptopfer sind, welcher sich aber auch zum Beispiel bei der Purpura Schönlein-Henoch oder bei vaskulitischen Verlaufsformen der IgAN extrarenal manifestieren können. Es wird von einem Multi-Hit-System ausgegangen, in dem nur die Kombination von mehreren Defekten die Krankheit auslöst.

Immer beteiligt ist eine Ablagerung von galaktose-defizientem IgA<sub>1</sub>. Dieses IgA<sub>1</sub> entsteht durch einen angeborenen oder erworbenen Defekt in der O-Glykolisierung des Immunglobulins (12).

IgA<sub>1</sub> wird physiologisch hauptsächlich im Immunsystem des Schleimhautgewebes und in geringeren Mengen auch als systemisches Kompartiment im Knochenmark und in den Tonsillen produziert (13). Bei IgAN kommt es jedoch zu einer deutlichen Steigerung der Knochenmark-Produktion und gleichzeitig zu einer Verringerung im mukösen System (14,15).

Durch diese fehlerhafte Glykosylierung werden die defekten IgA<sub>1</sub> von Anti-Glycan-Antikörper erkannt und es bilden sich Immunkomplexe. Diese Immunkomplexe lagern sich im Mesangium der Glomerula ab, die dafür verantwortlichen Transporter sind bislang nicht bekannt (12).

Diese Ablagerung der Immunkomplexe führt zur Entzündungsreaktion mit mesangialer Proliferation, Zytokin- und Leukozytenaktivierung, was wiederum zu folgenden Konsequenzen führt:

- Endokapilläre und mesangiale Proliferation bis hin zur Halbmondbildung
- Segmentale Sklerose
- Tubuläre und interstitielle Schädigung

(8,9,12)

Häufig kommt es dadurch auch zur Aktivierung des Komplementsystems, vor allem kommt es zur Ablagerung der Komplementkomponente C3. Dies deutet auf eine Aktivierung über den Lectin- oder den Alternativweg hin (12,16).

Diese Schädigungen führen zu einer renalen Hämaturie, Proteinurie bis hin zu einer Funktionsverschlechterung der Niere, wodurch es zu einem Anstieg des Serumkreatinin und des Serumharnstoffs kommt. Die Niere wird chronisch irreversibel geschädigt, sodass es in einem großen Teil der Fälle schließlich zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt.

Die vermuteten Faktoren für die Entstehung nochmal aufgelistet:

- Defekt im mukosalem Immunsystem
- Defekt der IgA<sub>1</sub>-Produktion im Knochenmark
- Defekt in der O-Glykolisierung von IgA<sub>1</sub>
- Immunkomplexbildung
- Verminderte Ausscheidung von IgA<sub>1</sub>
- Ablagerung von IgA<sub>1</sub>-Immunkomplexe im Mesangium über spezifische Rezeptoren

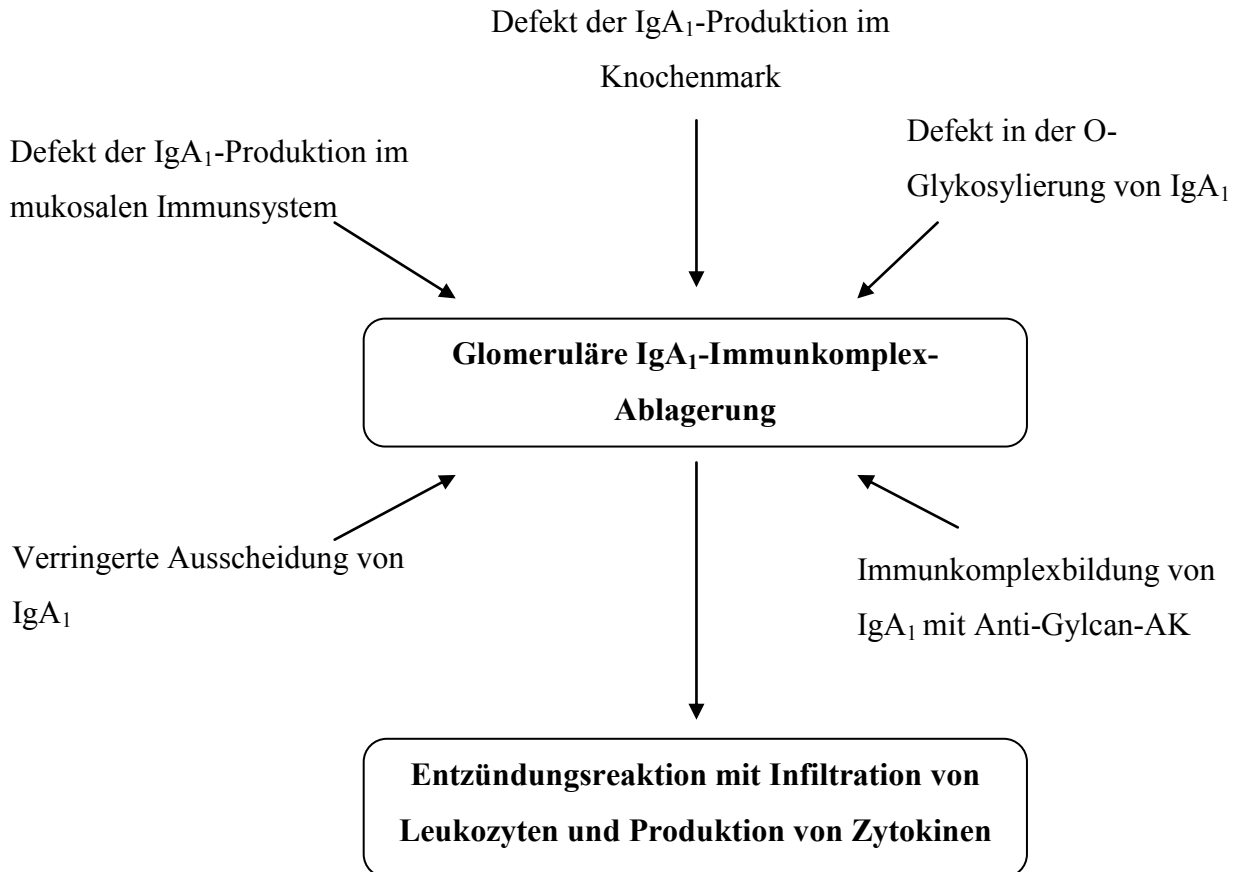


Abbildung 1: Pathomechanismus IgAN

Auch wenn die Pathophysiologie noch nicht abschließend geklärt ist, wird eine genetische Beteiligung vermutet.

Eine Metaanalyse von Magistroni et al. hat gezeigt, dass trotz Fehlens größerer Zwillingsstudien, ein genetischer Faktor sehr wahrscheinlich ist. So wurden mehrere Genloci erkannt, die potenziell ein Faktor für die Entstehung der IgAN sind und auch im Einklang mit dem demographischen Unterschied der Prävalenz steht. Durch die Heterogenität dieser Genloci ist es allerdings schwierig, ein genaues genetisches Modell der IgAN herzustellen. Die bisher entdeckten Genloci erklären aber nur einen kleinen Teil der weltweiten IgAN, sodass noch mehrere Studien notwendig sind (12).

### **1.3.3 Diagnosestellung**

Die Symptome einer IgAN sind vielfältig und im Anfangsstadium oft schwer zu erkennen. Häufige Befunde sind Proteinurie, Mikrohämaturie und Hypertonie im Rahmen einer Routineuntersuchung, sowohl in Kombination als auch alleine. Im Rahmen einer gastrointestinalen bzw. respiratorischen Infektion kommt es häufig zu einer Makrohämaturie, was oft das erste erkennbare Symptom der Erkrankung ist (9,16)

Es handelt sich um eine periodische Krankheit, das heißt es gibt Episoden von Makro- und Mikrohämaturie und Proteinurie, die auftauchen und auch wieder verschwinden können (10).

Eine IgAN ist eine histologische Diagnose, somit muss für eine endgültige Diagnosestellung eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.

#### **1.3.3.1 Laborparameter**

Es gibt keine verlässlichen Labortests für eine Diagnosestellung. Ungalaktosyliertes Serum-IgA<sub>1</sub> ist zwar in rund 50% der Fälle erhöht, jedoch ist das wenig spezifisch für IgAN und kann auch regelmäßig bei anderen Krankheiten vorkommen (10,16).

Ebenfalls kann es zu höheren Plasma-Level von Harnstoff, Kreatinin und einer Verringerung von C3-Komplement kommen, sowie zur vermehrten Harnausscheidung von epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und zu vermehrter Proteinurie (16).

All diese Befunde können zwar auf eine IgAN hinweisen, aber auch auf andere Krankheiten. Um einen Verdacht auf IgAN zu bestätigen, muss auf alle Fälle eine

Nierenbiopsie gemacht werden. Man kann die Laborwerte aber gut für die Beobachtung einer schon diagnostizierten IgAN verwenden (10,16).

### **1.3.4 Nierenbiopsie**

#### **1.3.4.1 Lichtmikroskopie**

Sichtbare Veränderungen in der Lichtmikroskopie können vielfältig bis gar nicht vorhanden sein. Das Spektrum reicht von allen möglichen Veränderungen einer proliferativen Glomerulonephritis.

- Fokale oder diffuse mesangiale Proliferation
- Glomerulosklerose
- Nekrosezeichen
- Endokapilläre Proliferation
- Adhäsionen der Bowman'schen-Kapsel
- Keine sichtbaren Veränderungen

(10)

Man kann in der Lichtmikroskopie zwar erkennen, dass es sich um eine mesangioproliferative GN handelt, für eine abschließende Diagnose reicht sie allerdings nicht aus. Um die IgAN von anderen mesangioproliferativen GN, wie zum Beispiel im Rahmen eines Systemischen Lupus Erythematoses, abzugrenzen, benötigt man zusätzlich eine Immunhistochemie (10).

#### **1.3.4.2 Immunfluoreszenzmikroskopie / Immunhistochemie**

Eine definitive Diagnose der IgAN ist nur mit dem Nachweis von Immunglobulin-Ablagerungen im Mesangium mittels einer Immunfluoreszenzmikroskopie möglich. In allen Fällen einer IgAN finden sich hierbei Ablagerungen von IgA in hoher Konzentration im Mesangium, teilweise aber auch in der Kapillarwand. Außerdem finden sich in 84% der Fälle auch Ablagerungen von IgM, sowie in 62% der Fälle von IgG, beide allerdings in geringerer Konzentration. Sollte eine stärkere Ablagerung von IgG und IgM entdeckt werden, so muss man überlegen, ob die näherliegende Diagnose nicht eher eine andere Glomerulonephritis ist. Ein Faktor, der auch für die IgAN spricht ist die größere Konzentration von  $\lambda$ -Leichtketten im Gegensatz zu  $\kappa$ -Ketten.

Ebenfalls in fast allen Fällen finden sich zusätzlich Ablagerungen von C3-Komplement (10).

### **1.3.5 Therapie**

Es gibt noch keine Ursachen-gezielte Therapie. Ein Großteil der medikamentösen Therapie basiert auf empirischen Erfahrungen und unterliegt häufigen Diskussionen.

#### **1.3.5.1 Blutdruck-Regulation**

Wie bei jeder chronischen Nierenerkrankung ist die Regulation des Blutdrucks einer der wichtigsten Schritte, um ein Fortschreiten der Erkrankung zumindest zu verlangsamen. Hypertonie, Proteinurie und eine Verringerung der GFR befinden sich bei einer Nierenerkrankung in einem Circulus vitiosus, den man sowohl wegen der fortschreitenden Nierenschädigung, als auch wegen den kardiovaskulären Risikofaktoren durchbrechen muss.

Als Ziel des Blutdruck-Niveaus hat sich ein Wert unter 130/80mmHg bei einer Proteinurie unter 1g/Tag bewährt (17). Bei einer Proteinurie von über 1g/Tag gibt es Hinweise, dass ein noch niedrigeres Ziel von 125/75 mmHg ein besseres Outcome zeigt (18).

Als medikamentöse First-Line-Therapie zählt die Blockade des RAAS-Systems. Studien haben gezeigt, dass ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten neben der Wirkung der Blutdruck-Regulation im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen zusätzlich auch einen renoprotektiven Effekt besitzen und eine Proteinurie verringern können (19). ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten sind bezüglich der renoprotektiven Wirkung äquivalent und beide Klassen sind als First-Line-Therapie zu empfehlen (20). Da die Nebenwirkungen bei ACE-Hemmer stärker sind als die der AT-II-Antagonisten, sollte bei zu großen Unannehmlichkeiten bei Einnahme von ACE-Hemmer zu AT-II-Antagonisten geraten wird.

Da eine Stand-Alone-Therapie von nur einer Wirkstoffklasse selten zum gewünschten Therapieziel der Blutdruckwerte führt, muss man sich in den meisten Fällen für eine Kombinationstherapie entscheiden.

### Mit Ca-Kanal-Blocker:

Von den zwei Typen der Ca-Kanal-Blocker ist nur die der Nicht-Dihydropyridine für die Kombinationstherapie geeignet. Der Typ der Dihydropyridine führt zu einer erhöhten renalen Durchblutung, damit zu einer glomerulären Druckerhöhung und schlussendlich zu einer rascheren Nierenschädigung (21,22).

Benzothiazepine haben zwar keinen zusätzlichen renoprotektiven Effekt, für die Blutdruckregulation mit einem ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten sind sie aber geeignet (21).

### Mit Diuretika:

Diuretika gelten als die bevorzugte Wahl als Mittel der Second-Line-Therapie. Prinzipiell kann man sowohl Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika oder auch Aldosteron-Antagonisten verwenden. Anzumerken ist, dass bei einer GFR < 40mL/min die Wirkung von Thiaziddiuretika nachlässt und diese nicht zu empfehlen sind (23).

Aldosteron-Antagonisten können bei einer Proteinurie gut wirksam sein, da sie das Plasmalevel von Aldosteron senken, was wiederum einen renoprotektiven Einfluss auf das RAAS-System hat. Eine schon zuvor bestehende Hyperkaliämie ist allerdings eine Kontraindikation und auch während einer Therapie muss der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (23).

### Beta-Blocker:

Beta-Blocker besitzen keine renoprotektiven Faktoren und sind als Third-Line-Therapie geeignet.

### Kombination ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten:

Einige Studien haben ergeben, dass eine doppelte Blockade des RAAS-Systems einen noch besseren Effekt auf eine Proteinurie hat. Daten welche einen negativen Effekt einer doppelten RAAS Blockade auf renale Endpunkte und Gesamtmortalität gezeigt haben stammen aus Studien, welche diese Intervention in einem völlig anderen Patientenkollektiv mit höherem kardiovaskulären Risikoprofil untersuchten (24). In einer rezenten Arbeit, welche die Effektivität einer konsequenten konservativen Therapie in eindrucksvoller Weise zeigte, wurden ca. 1/3 der Patienten mit dualer RAAS Blockade behandelt (25). Auch zu diesem Thema sollten also noch weitere Studien gemacht werden, um eine schlussendlich optimale Therapie zu erreichen.

Abgesehen von der medikamentösen Therapie sollte wie bei jeder Blutdruck-Behandlung auch eine nicht-medikamentöse durchgeführt werden. Diese reicht von mehr körperlicher Betätigung, weniger Alkohol- und Nikotinkonsum bis zur verringerten Nahrungsaufnahme von Proteinen und Salz (21).

### **1.3.5.2 Steroide**

Während bei der Therapie der Hypertonie mit RAAS-Blocker bei einer IgAN, wie bei jeder anderen chronischen Nierenerkrankung, grundsätzlich Konsens herrscht, so gibt es bei den weiteren Therapiemöglichkeiten mehr Diskussionen, auch weil es an soliden, prospektiven Studien fehlt (26).

Die zuverlässigsten Daten gibt es für die Therapie mit Kortikosteroiden.

In einer Studie von Pozzi et al. wurde einer Gruppe von Patienten anfangs an drei aufeinanderfolgenden Tagen 1g Methylprednisolon i.v. verabreicht und wiederholt nach zwei beziehungsweise vier Monaten. Zusätzlich wurde p.o. 0.5mg/kg Prednisolon jeden zweiten Tag über sechs Monate verabreicht. Diese Therapieform wird als KDIGO-Schema bezeichnet (27).

Das Ergebnis war ein signifikanter Vorteil der Gruppe mit Steroiden in Bezug auf die Nierenfunktion. Die Plasma- und Kreatinin-Zunahme war nach 5 Jahren deutlich niedriger und auch auf die Proteinurie haben die Steroide einen positiven Effekt gezeigt.

Diese Therapie wird allerdings nur bei einer relativ fortgeschrittenen Proteinurie von über 1g/Tag empfohlen. Außerdem ist eine GFR-Rate von über 40mL/min Voraussetzung. Bei einer schon vorhanden Glomerulosklerose bzw. Tubulusatrophie verliert die Steroidtherapie ihren Effekt, wirkt eventuell kontraproduktiv und ist deshalb hierbei kontraindiziert (27).

In einer anderen Studie von Rauen et al. wiederum gab es keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen der Steroidgruppe und der Gruppe mit intensivierter Blutdruck-Basistherapie bezüglich GFR-Rate und Serumkreatinin. Bei der Steroid-Gruppe gab es zwar anfangs einen rascheren Rückgang der Proteinurie, nach zwei Jahren waren beide Gruppen aber auch hier gleichwertig (25).

Auch wenn die Datenlage teils sehr widersprüchlich ist, so hat es sich mittlerweile als Standardtherapie durchgesetzt, dass nach einem 6-monatigen Versuch einer optimalen supportiven Blutdrucktherapie eine Steroidtherapie initiiert wird, wenn die Proteinurie

trotzdem nicht unter 1g/Tag absinkt. Bei einer sehr starken Proteinurie von über 3.5g/Tag beziehungsweise einem sehr raschen Abfall der GFR-Rate wird ebenfalls eine sofortige Steroid-Therapie eingeleitet (25,27,28).

### **1.3.5.3 Kombination Steroide mit Cyclophosphamid und Azathioprin**

In sehr aggressiven Formen, mit rasch-progressiven Verlauf und Halbmondbildung (extrakapilläre Proliferation), kann eine stärkere immunsuppressive Therapie mit Glucokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid i.v. einen positiven Effekt haben (29).

Diese Therapieform sollte jedoch nur in sehr aggressiven Formen eingesetzt werden.

Wie bei der Monotherapie von Steroiden gelten auch hier die oben genannten Kontraindikationen (12,30).

### **1.3.5.4 Fischöl**

Auch Fischöl(Omega-3-Fettsäuren) hat laut einigen Studien einen positiven Effekt auf das Outcome von Patienten mit IgAN. In einer 2-jährigen Studie von Rauen et al. wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Fischöl und einer Placebo-Gruppe in Bezug auf Serumkreatinin und Nierenversagen festgestellt, wobei beide Gruppen auch mit ACE-Hemmern behandelt wurden (31).

Hogg et al. konnte wiederum kein Benefit in der Behandlung mit Fischöl erkennen, hatte aber auch in der Zuteilung der Gruppen Schwächen in der Verteilung (32).

Auch wenn es bis jetzt keine eindeutige Empfehlung für die Therapie für Fischöl gibt, so kann man es trotzdem auf Wunsch des Patienten geben. Nachteil sind die recht hohen Kosten. Es sollte auf jeden Fall trotzdem die Blutdrucktherapie und die eventuelle Behandlung mit Steroiden beibehalten werden (28).

### **1.3.5.5 Tonsillektomie**

Die Tonsillen sind neben dem Knochenmark der Ort, in dem physiologisch systemisches IgA<sub>1</sub> produziert wird.

Japanische Studien haben nach einer Tonsillektomie in Kombination mit einer immunsuppressiven und antihypertensiven Therapie einen signifikanten Unterschied im Fortschreiten bis zum Nierenversagen und Dialysenotwendigkeit herausgefunden (33).

Eine europäische Studie von Feehaly et al. wurde wiederum keinerlei protektiven Einfluss auf das Fortschreiten des Nierenfunktionsverlust gefunden (34).

### **1.3.6 Prognose**

Früher galt die IgAN als häufige, aber milde Form einer Glomerulonephritis. Heutzutage weiß man durch längere Beobachtungszeiten, dass bis zu 40% der Erkrankten ein komplettes Nierenversagen erleben und dialyse- oder transplantationspflichtig werden (10).

Um gewisse Risikofaktoren, die für eine schlechte Prognose sprechen, heraus zu filtern gibt es noch keine einheitliche Einteilung. Es gibt aber verschiedene Studien, die eben dies versucht haben, einzuführen und damit eine bessere und individuellere Behandlung zu ermöglichen.

#### **1.3.6.1 MEST-Score/Oxford-Klassifikation**

Der MEST-Score oder auch Oxford-Klassifikation ist ein 2009 eingeführter Score, der mittels Beurteilung gewisser Kriterien im Histologie-Schnitt eine Prognose für den weiteren Verlauf geben will.

Folgende Kriterien werden berücksichtigt:

- Mesangiale Proliferation
  - M0
  - M1
- Endokapilläre Proliferation
  - E0
  - E1
- Segmentale Glomerulosklerose
  - S0
  - S1
- Tubuläre Atrophie
  - T0
  - T1
  - T2

(35)

---

8 getroffene Glomeruli in der Biopsie sind Voraussetzung für die Beurteilbarkeit.

#### ***1.3.6.1.1 Mesangiale Proliferation***

Definiert wird die mesangiale Proliferation, wenn ein Mesangiumfeld > 4 Zellkerne beinhaltet.

- **M0:** in <50% der Glomeruli
- **M1:** in >50% der Glomeruli

(35)

#### ***1.3.6.1.2 Endokapilläre Proliferation***

Definiert über den vermehrten Zellgehalt in mindestens einem glomerulären Kapillarlumen.

- **E0:** keine endokapilläre Proliferation
- **E1:** kapilläre Proliferation in zumindest einer Kapillare.

#### ***1.3.6.1.3 Segmentale Sklerose***

Definiert als jegliche segmentale Sklerose oder Adhäsion.

- **S0:** keine vorhanden
- **S1:** in zumindest einem Glomerulum vorhanden

#### ***1.3.6.1.4 Tubulusatrophie***

Definiert als der Flächenanteil der Nierenrinde mit extraglomerulärer Atrophie des Tubulus oder interstitieller Fibrose.

- **T0:** <25%
- **T1:** 26-50%
- **T2:** >50%

(35)

#### ***1.3.6.1.5 Beurteilung***

Die Oxford-Klassifikation ist eine Prognoseabschätzung, die einen Hinweis auf die Progressionsrate geben kann, aber keine vollständige histologische Abklärung mit weiteren Beurteilungskriterien ersetzt (35).

- M0 S0 T0
  - Ist statistisch nur mit einer geringen Progressionsrate verbunden.
- M1 S0
  - Leicht erhöhte Progressionstendenz
- M0 S1
  - Leicht erhöhte Progressionstendenz
- T1 bzw. T2
  - Zusätzliche Verschlechterung des Progressionsrisikos
- E1
  - Weist auf gutes Ansprechen einer immunsuppressiven Therapie hin.
- Extrakapilläre Proliferation bzw. Halbmondbildung
  - Keine Variable der Oxford-Klassifikation
  - Gilt aber bei Vorhandensein als wichtiger zusätzlicher Risikofaktor (35).

### 1.3.6.2 Tanaka-Score

Tanaka et al. hat in einer großen japanischen Studie anhand folgender klinischer und histologischer Variablen versucht, eine Risikoabschätzung für ein Nierenversagen innerhalb 5 Jahren zur Zeit der Nierenbiopsie zu berechnen (36):

<b>GFR</b>	<b>Score</b>
>60 mL/min	0 Punkte
30-59 mL/min	1 Punkte
15-29 mL/min	4 Punkte
<15 mL/min	9 Punkte
<b>Proteinurie</b>	<b>Score</b>
<0.5 g/Tag	0 Punkte
0.5 bis 1 g/Tag	4 Punkte
1 bis 3.5g/Tag	6 Punkte
>3.5 g/Tag	9 Punkte
<b>Oxford-Klassifikation</b>	<b>Score</b>
M0	0 Punkte
M1	2 Punkte
S0	0 Punkte
S1	4 Punkte
T0	0 Punkte
T1	6 Punkte
T2	10 Punkte

**Tabelle 1: Tanaka-Score Risikofaktoren**

(36)

Maximal erreichbar sind also 34 Punkte. Anhand der Anzahl der individuell erreichten Punkte kann man mithilfe folgender Tabelle das jeweilige Risiko für ein Nierenversagen innerhalb 5 Jahren ablesen:

<b>Score</b>	<b>Risiko</b>
0	0,07%
5	0,33%
10	1,47%
15	6,42%
20	25,70%
25	73,70%
>30	100%

**Tabelle 2: Tanaka-Score Bewertung**

(36)

### **1.3.6.3 Berthoux-Score**

Mit diesem Score kann das Risiko eines Nierenversagens innerhalb 20 Jahren mit der Konsequenz von Dialyse-Notwendigkeit beziehungsweise Tod mit den bei der Diagnose gestellten Risikofaktoren eruiert werden.

Die Risikofaktoren sind:

- Proteinurie > 1g/Tag
- Blutdruck > 130/80mmHg
- Global optical score > 8 (histologische Läsionen, Punkte von 0 bis 20)
  - Glomeruläre Läsionen (0 bis 6)
  - Vaskuläre Läsionen (0 bis 5)
  - Tubuläre Läsionen (0 bis 4)
  - Interstitielle Läsionen (0 bis 5)

(37)

Mit diesen drei Risikofaktoren wird ARR – absolute renal risk – berechnet, je vorhandenen Faktor bei Diagnose gibt es einen Punkt. Anhand diesen Wertes kann man das Risiko von Dialyse bzw. Tod durch Nierenversagen berechnen (37).

ARR-Score	Risiko innerhalb 20 Jahren
0	9%
1	18%
2	29%
3	64%

**Tabelle 3: Berthoux-Score**

Diese Prognose besteht bei Diagnosestellung. Durch eine rasche und konsequente Therapie der Hypertonie und Proteinurie mittels RAAS-Blocker und eventuell Glukokortikoide verbessert sich die Prognose maßgeblich. Bei erfolgreicher und sofortiger Behandlung von Hypertonie unter 130/80mmHg und Proteinurie unter 1g/Tag ist die Prognose äquivalent zu dem Score ohne diesen Risikofaktoren (37).

### **1.3.7 Genetische Disposition**

### **1.3.8 Differentialdiagnosen**

Nachdem sich viele Glomerulonephritiden ähnlich präsentieren, ist eine genaue Diagnosestellung mit Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborwerten und schließlich Nierenbiopsie notwendig, um die verschiedenen Krankheiten voneinander abzugrenzen.

Einige ausgewählte Beispiele seien hier ausgeführt.

#### **1.3.8.1 Purpura-Schönleich-Henoch**

Purpura-Schönlein-Henoch wird oft als die systemische Variante der IgAN bezeichnet. Es handelt sich um eine Vaskulitis der kleinen Blutgefäße durch Immunkomplexe mit IgA<sub>1</sub>-Beteiligung. Bei Nierenbeteiligung im Rahmen einer Purpura können die gleichen Mechanismen wie bei der IgAN nachgewiesen werden. Der Unterschied ist jedoch immer die systemische Beteiligung, eine Erstmanifestation in der Niere ist bei der Purpura eher ungewöhnlich. Typische systemische Symptome sind vor allem Gelenksschwellungen und Hautblutungen.

Auch wenn die Diagnosestellung aufgrund der deutlich sichtbaren Symptome nicht schwer ist, so sollte man vor allem bei einer starken Proteinurie eine Nierenbiopsie in Betracht ziehen, um den histologischen Schweregrad abzuschätzen (38).

### **1.3.8.2 Lupus-Nephritis**

Auch im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses kommt es häufig zu einer renalen Beteiligung, die oft den Symptomen und histologischen Kennzeichen einer IgAN ähneln.

Der Unterschied kann teilweise nur durch die Immunfluoreszenzhistologie festgestellt werden. So kommt es zwar auch häufig zu IgA-Ablagerungen im Mesangium, doch nicht in derselben Konzentration wie bei der IgAN. Normalerweise zeigen Lupus-Nephritiden eine deutliche Überzahl an IgG-Ablagerungen, außerdem gibt es andere Komplementtyp-Ablagerungen (C4 und C1q) als bei der IgAN (C3) (39).

### **1.3.8.3 Postinfektiöse Streptokokken-Glomerulonephritis**

Wie oben erläutert manifestiert sich eine IgAN oftmals nach einem respiratorischen Infekt mit einer Makrohämaturie. Diese Anamnese findet sich auch bei einer Streptokokken-Glomerulonephritis, ausgelöst durch beta-hämolytische Streptokokken. Auch die Symptome sind wie bei vielen Nephritiden sehr ähnlich, sodass eine genaue Unterscheidung erfolgen muss.

Ein anamnestischer Unterschied besteht beim Auftreten im Zusammenhang mit der Infektion. Während bei einer IgAN die renalen Symptome schon nach wenigen Tagen und oft gleichzeitig mit den respiratorischen Symptomen auftreten, so geschieht dies bei einer Streptokokken-Glomerulonephritis erst nach Wochen, wenn der Infekt teilweise schon abgeflaut ist.

Auch histologische Unterschiede kann man feststellen, so findet man hauptsächlich IgG-Ablagerungen (40,41).

## **1.4 Transplantation und Prognose**

Wie oben erläutert führen bis zu 40% aller IgA-Nephritiden früher oder später trotz Therapie zu einer terminalen Niereninsuffizienz, wodurch eine Dialyse oder optimaler Weise eine Transplantation erforderlich ist.

Ein großer Teil der Transplantierten, verschiedenen Studien zufolge zwischen 20% und 60%, bekommen allerdings auch in der Transplantatniere eine Rekurrenz der IgAN (42–45). Die Rekurrenz-Rate ist allerdings schwer festzustellen, da man dafür wiederum eine

Nierenbiopsie durchführen muss. Diese wird nur bei klinischen Symptomen vollzogen, eine Rekurrenz kann aber auch klinisch stumm verlaufen (44).

Trotz der hohen Rekurrenz-Rate ist die Prognose der Nierenfunktion nicht schlechter als bei anderen Ursachen einer Nierentransplantation.

Laut Floege et al. ist nach 5 Jahren Follow-Up die Rate mit 5% Transplantatversagens trotz einer Rekurrenz-Rate von ca. 15% sogar geringer als in einer Kontrollgruppe mit anderweitigen Transplantationsursachen. Während bei der Kontrollgruppe der Grund für Transplantatversagen vor allem akute Abstoßung ist, ist der Inzidenz davon in der IgA-Gruppe geringer. Nach 5 Jahren führt außerdem eine rekurrente IgAN selten schon zum Versagen (44).

Nach 10 Jahren Follow-Up gibt es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den zwei verschiedenen Gruppen bezüglich Transplantatversagen. Hier sind die Gründe in der Kontrollgruppe hauptsächlich chronische Abstoßung, während bei der IgA-Gruppe größtenteils die rekurrente IgAN ein Versagen initiiert (42).

Laut Moroni et al. wird nach 12 Jahren die Prognose der IgA-Gruppe allerdings schlechter als die der Kontrollgruppe. (45)

Trotzdem kann man behaupten, dass das hohe Rekurrenz-Risiko bei IgA-PatientInnen kein Grund für eine Benachteiligung bei der Vergabe von Transplantaten sein sollte, da der Verlauf überwiegend mild ist.

Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose sind schwer zu beurteilen. Während junges Alter mit einer höheren Rekurrenzrate in Zusammenhang gebracht wurde, so ist das Auftreten von Proteinurie (<1g/Tag) und hohes Plasma-Kreatinin innerhalb 6 Monate ein prädiktiver Faktor für Transplantatversagen (42,45).

Bei einer rekurrenten IgAN gelten die gleichen Risikofaktoren wie bei einer primären, so kann man sich mit der Oxford-Klassifikation wieder ein ungefähres Bild der Prognose machen (45).

Bezüglich des Unterschieds zwischen der Prognose von verwandten Lebendspenden und postmortalen Spenden, um den es auch in dieser Arbeit geht, gibt es derzeit widersprüchliche Meinungen. Während einige Studien einen Unterschied in der Rekurrenz-Rate feststellten (46–48), gibt es auch viele Studien, die dem widersprechen (42,45,49).

## 2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der zwischen September 2015 und Jänner 2016 mithilfe von MEDOCS die aufgrund von IgAN in Graz transplantierten PatientInnen seit dem Jahr 2001 ausgewertet wurden. Erfasste PatientInnendaten waren die Art der Transplantation (postmortale Spende oder Lebendspende), Serumkreatinin-Verlauf, ACR-Verlauf, Blutdruck-Verlauf, die Anzahl der verwendeten Antihypertonika-Klassen, sowie ob es zu einer Rekurrenz gekommen ist oder nicht. Einbezogen wurden nur PatientInnen mit eindeutig diagnostizierter IgAN. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS.

### 2.1 Fragestellung

Die Fragestellung der vorliegenden Diplomarbeit war, ob es in PatientInnen nach Lebendnierenspende von verwandten Lebendspendern zu einer häufigeren Rekurrenz der renalen Grundkrankheit einer IgAN kommt im Vergleich zu Empfängern von Nieren von nicht-verwandten Lebendspendern.

### 2.2 Studienpopulation

#### 2.2.1 Gesamtpopulation

In die Studie wurden insgesamt 28 PatientInnen eingeschlossen, die sich auf 24 Männer (85,7%) und 4 Frauen (14,3%) aufteilen.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b>	<b>männlich</b>	24	85,7	85,7	85,7
	<b>weiblich</b>	4	14,3	14,3	100,0
	<b>Gesamt</b>	28	100,0	100,0	

Tabelle 4: Geschlecht Gesamtpopulation

Das Durchschnittsalter betrug 52 Jahre. Der/Die jüngste PatientIn war 27 Jahre, der/die älteste 79 Jahre alt. Die Altersklassen <40 Jahre, 40 bis 59 Jahre und >60 Jahre sind gleichmäßig verteilt.

Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 59,1 Monate.

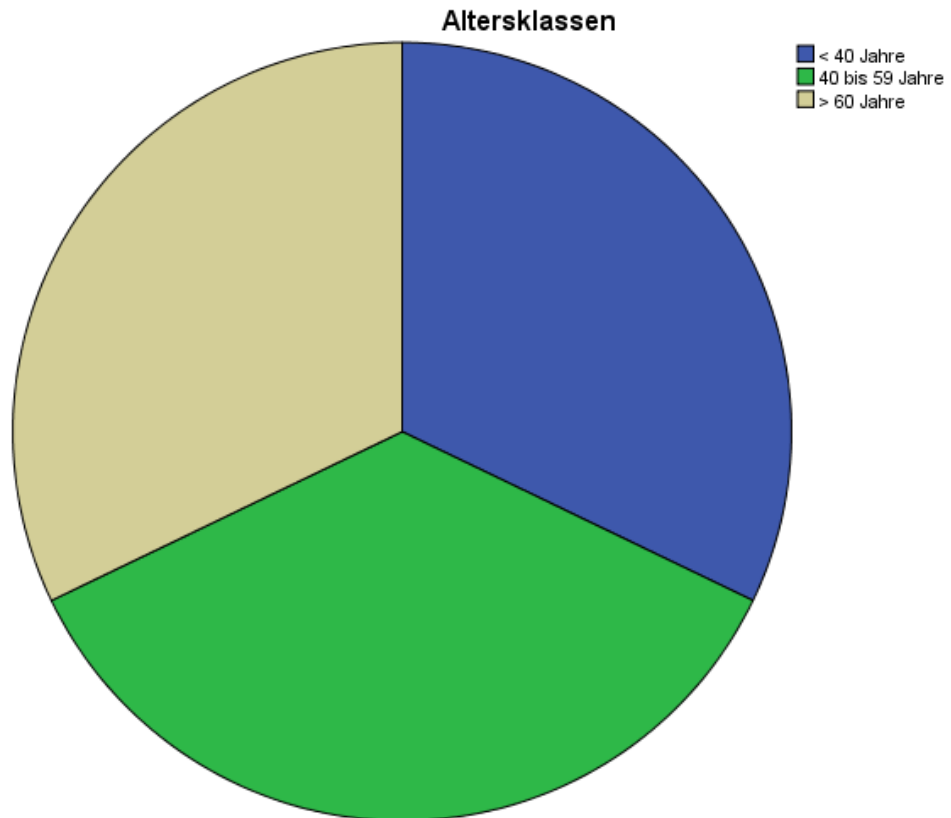


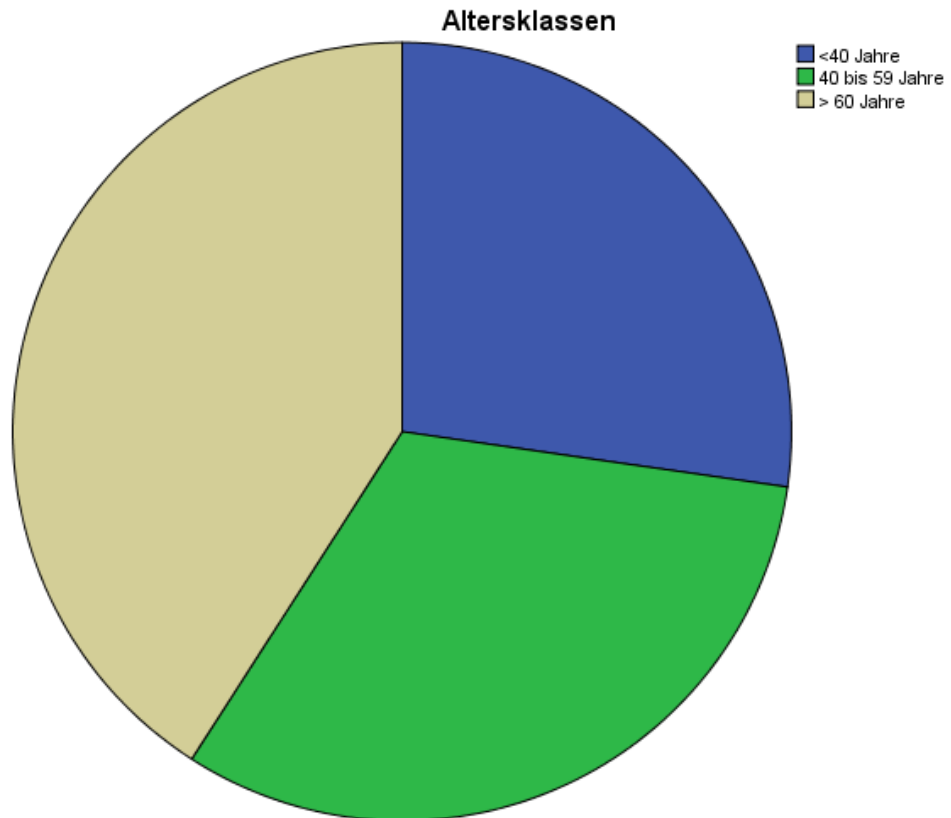
Abbildung 2: Altersklassen Gesamtpopulation

### 2.2.2 Population der postmortalen Spender-Gruppe

Eine postmortale Spende haben 22 PatientInnen erhalten, wobei hier das durchschnittliche Alter 55 Jahre ist. Sowohl der/die jüngste, als auch der/die älteste PatientIn (27 Jahre und 79 Jahre) fallen in diese Gruppe.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig männlich</b>	20	90,9	90,9	90,9
<b>weiblich</b>	2	9,1	9,1	100,0
<b>Gesamt</b>	22	100,0	100,0	

Tabelle 5: Geschlecht der postmortalen Spender-Gruppe



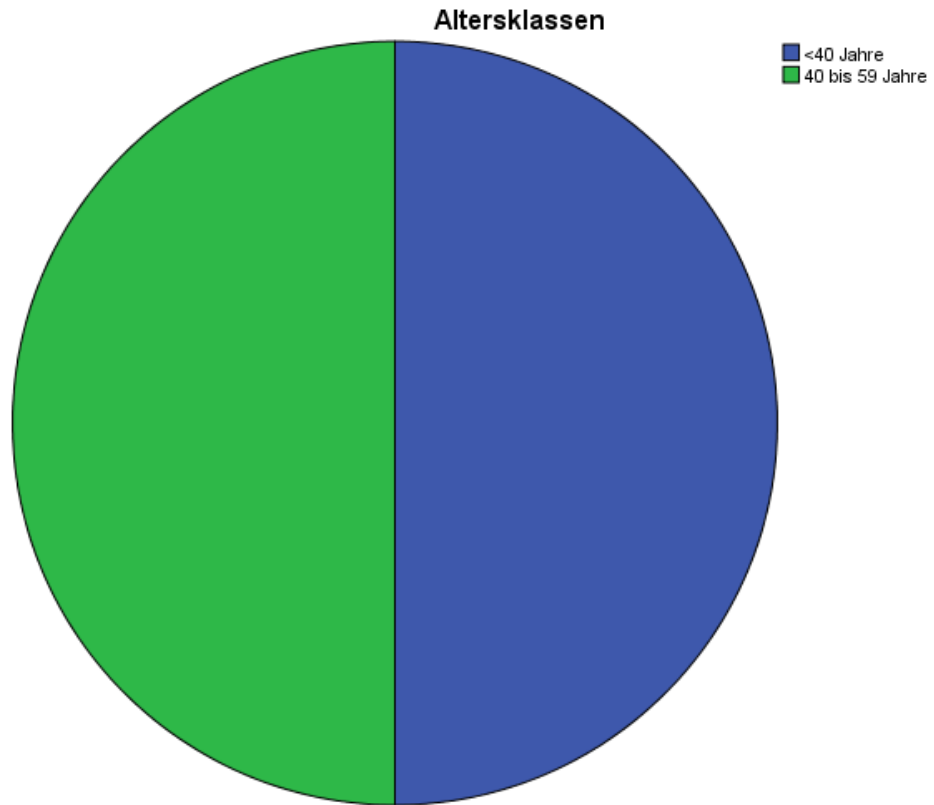
**Abbildung 3: Altersklassen der postmortalen Spender-Gruppe**

### 2.2.3 Population der Lebendspenden

Die restlichen 6 PatientInnen, die eine Lebendspende erhalten haben, teilen sich in 4 Männer und 2 Frauen auf. Der Altersmittelwert beträgt in dieser Gruppe nur 38 Jahre, bei einem Minimum von 28 Jahren und einem Maximum von 58 Jahren.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b>	<b>männlich</b>	4	66,7	66,7	66,7
	<b>weiblich</b>	2	33,3	33,3	100,0
	<b>Gesamt</b>	6	100,0	100,0	

**Tabelle 6: Geschlecht Lebendspenden**



**Abbildung 4: Altersklassen Lebendspenden**

Diese Gruppe kann man nochmal aufteilen in Lebendspenden von verwandten Spendern und von nicht-verwandten Spendern. Auf beide Gruppen verteilen sich jeweils 3 PatientInnen.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b> Lebendspende verwandt	3	50,0	50,0	50,0
Lebendspende nicht-verwandt	3	50,0	50,0	100,0
<b>Gesamt</b>	6	100,0	100,0	

**Tabelle 7: Lebendspende verwandt - nicht verwandt**

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Eigenschaften der postmortalen Spender-Gruppe

Von den 22 PatientInnen erlitten 4 eine Rekurrenz der IgAN (18,2%). Das Durchschnittsalter beträgt 55 Jahre. 6 Monate nach Transplantation wurden die Werte von Serumkreatinin, Blutdruck, ACR, sofern vorhanden, ausgewertet. Der mittlere Blutdruck betrug 129/78 mmHg, mittleres Serumkreatinin 1,6 mg/dL. Durchschnittlich wurden 3 Medikamentenklassen gegen Hypertonie eingenommen. ACR-Ratio konnte nur in 15 Fällen ausgewertet werden und betrug durchschnittlich 41,93  $\mu\text{g}/\text{mg}$  bei einem Median von 23  $\mu\text{g}/\text{mg}$ .

Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 64,8 Monate, während bei den Rekurrenzfällen die durchschnittliche Zeit bis zur Rekurrenz 50,25 Monate betrug.

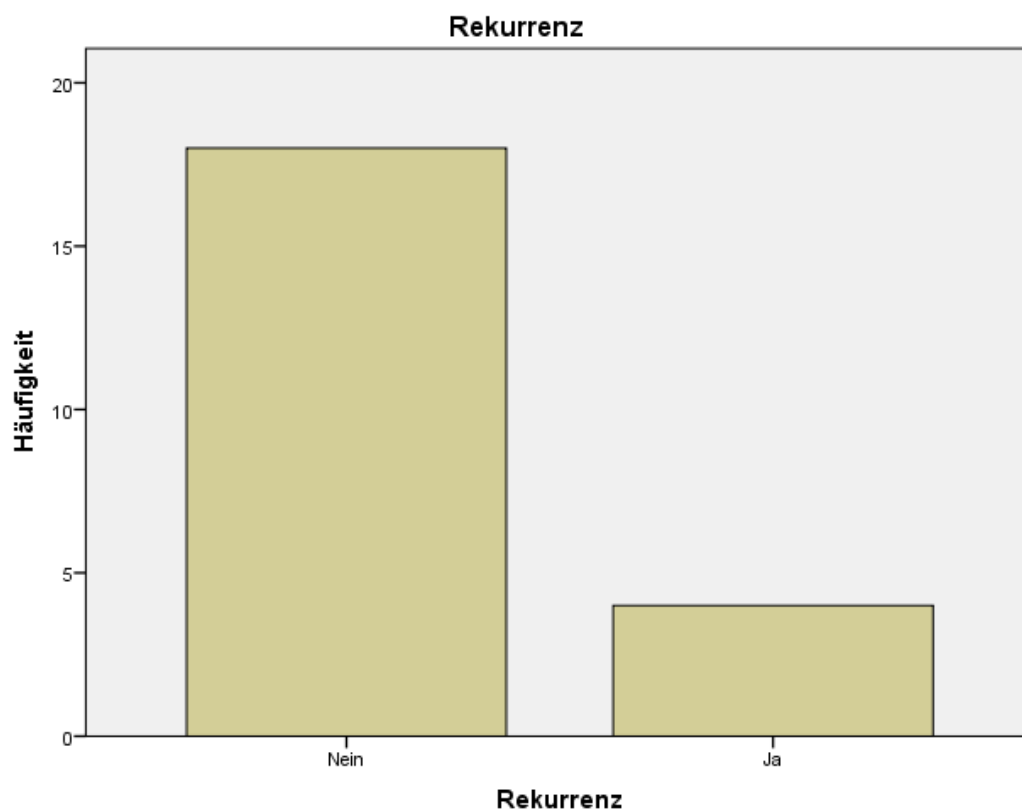


Abbildung 5: Rekurrenz der postmortalen Spender-Gruppe

		Alter	Blutdruck systolisch 6m nach Tx	Blutdruck diastolisch 6m nach Tx
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	22	20	20
	<b>Fehlend</b>	0	2	2
<b>Mittelwert</b>		55,23	129,00	78,00
<b>Median</b>		57,00	130,00	80,00
<b>Standardabweichung</b>		14,729	6,996	6,767
<b>Minimum</b>		27	110	70
<b>Maximum</b>		79	140	90

		Kreatinin 6m nach Tx	ACR-Ratio 6m nach Tx	Anzahl RR- Therapie- Klassen
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	20	15	22
	<b>Fehlend</b>	2	7	0
<b>Mittelwert</b>		1,6010	41,93	3,00
<b>Median</b>		1,4650	23,00	3,00
<b>Standardabweichung</b>		,38715	45,772	,756
<b>Minimum</b>		1,07	4	1
<b>Maximum</b>		2,56	147	4

Tabelle 8: Eigenschaften der postmortalen Spender-Gruppe

### 3.2 Eigenschaften der Lebendspenden-Gruppe

In dieser Gruppe bekamen 3 PatientInnen eine Rekurrenz der IgAN (50%). Der durchschnittliche Blutdruck betrug 130/76 mmHg bei einem mittleren Alter von 38 Jahren. Serumkreatinin nach 6 Monaten war durchschnittlich 1,44 mg/dL, 2 Medikamentenklassen gegen Hypertonie wurden eingenommen. ACR hatte einen Mittelwert von 172  $\mu\text{g}/\text{mg}$  und einen Medianwert von 87  $\mu\text{g}/\text{mg}$ .

Follow-Up-Zeit war im Durchschnitt 38,33 Monate, die durchschnittliche Dauer bis zur Rekurrenz bei den Rekurrenzfällen war 20,67 Monate.

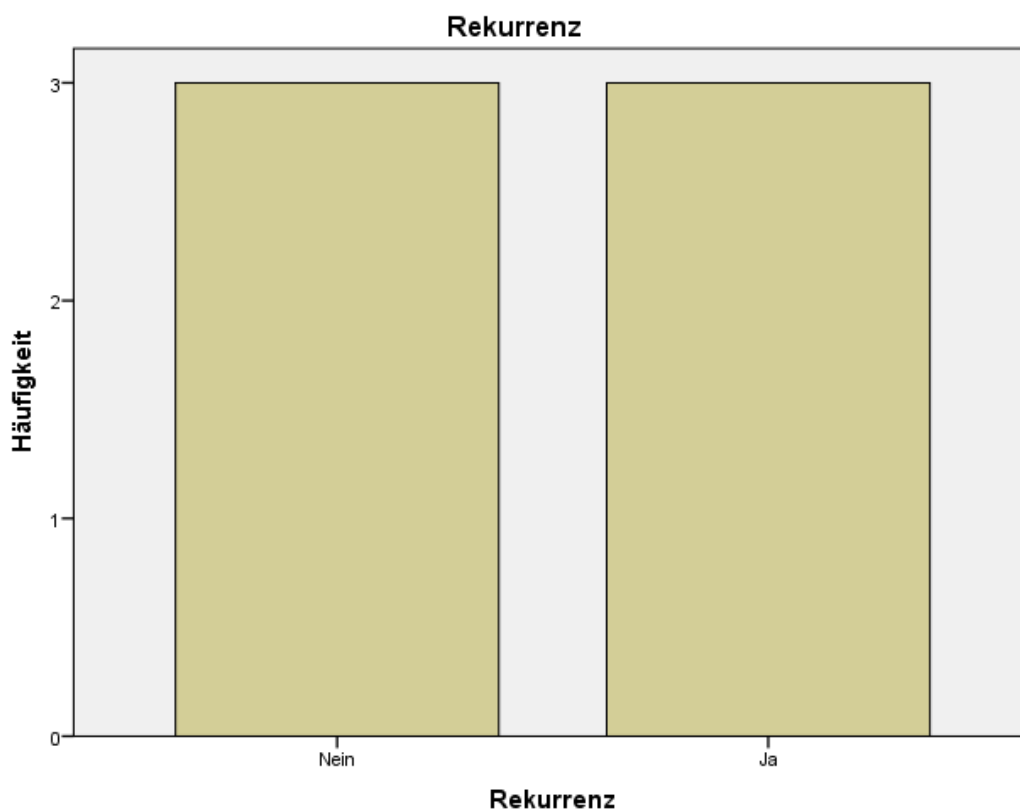


Abbildung 6: Lebendspenden Rekurrenz

		Alter	Blutdruck systolisch 6 Monate nach Transplantation	Blutdruck diastolisch 6 Monate nach Transplantation
N	Gültig	6	6	6
	Fehlend	0	0	0
	Mittelwert	38,33	130,00	76,67
	Median	36,00	130,00	80,00
	Standardabweichung	11,708	4,472	9,832
	Minimum	28	125	60
	Maximum	58	135	85

		Kreatinin 6 Monate nach Transplantation	ACR-Ratio 6 Monate nach Transplantation	Anzahl RR- Therapie- Klassen
N	Gültig	6	6	6
	Fehlend	0	0	0
	Mittelwert	1,4433	171,50	2,17
	Median	1,5150	86,50	1,50
	Standardabweichung	,33685	207,273	1,472
	Minimum	1,02	6	1
	Maximum	1,90	489	4

**Tabelle 9: Eigenschaften der Lebendspenden**

### 3.2.1 Verwandte Lebendspenden

Von den 3 PatientInnen, die das Transplantat von einer/m verwandten SpenderIn erhalten haben, bekamen 2 eine Rekurrenz (66,6%) bei einem Durchschnittsalter von 29 Jahren und einem durchschnittlichen Blutdruck von 128/72 mmHg. Serumkreatinin war 1,4 mg/dL und durchschnittlich wurde 1 eingenommene gegen Hypertonie eingenommen. Die ACR beträgt im Mittel 219 µg/mg bei einem Median von 161 µg/mg.

Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 45,33 Monate, die durchschnittliche Dauer bis zur Rekurrenz 14 Monate.

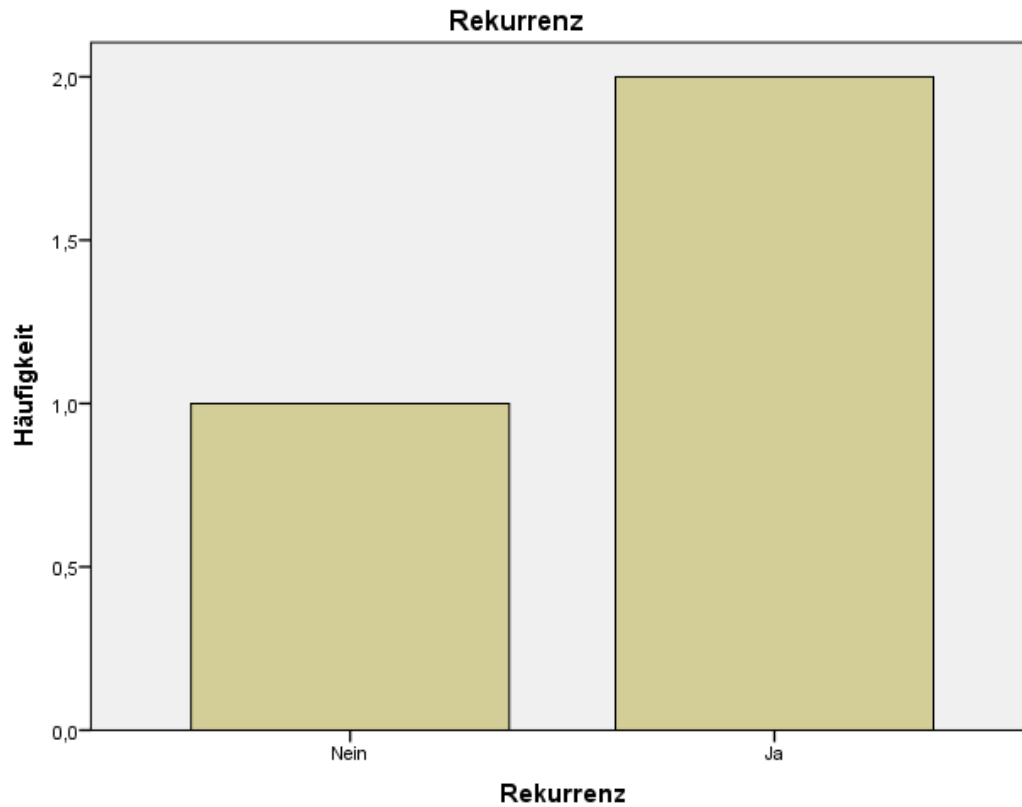


Abbildung 7: verwandte Lebendspenden Rekurrenz

		Alter	Blutdruck systolisch nach Tx 6m	Blutdruck diastolisch 6m nach Tx
N	Gültig	3	3	3
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		29	128,33	71,67
Median		29	130,00	70,00
Standardabweichung		1	2,887	12,583
Minimum		28	125	60
Maximum		30	130	85

		Kreatinin nach Tx 6m	ACR-Ratio nach Tx 6m	Anzahl Therapie- Klassen RR-
N	Gültig	3	3	3
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		1,40	218,67	1,33
Median		1,55	161,00	1,00
Standardabweichung		,33151	246,610	,577
Minimum		1,02	6	1
Maximum		1,63	489	2

Tabelle 10: Eigenschaften der verwandte Lebendspenden

### 3.2.2 Nicht-verwandte Lebendspenden

1 von 3 PatientInnen, die ihre Transplantatniere von einer/m nicht-verwandten SpenderIn hatten eine Rekurrenz (33,3%). In dieser Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 48 Jahren, Serumkreatinin bei 1,48 mg/dL, Blutdruck bei 132/82 mmHg und durchschnittlich wurden 3 Klassen von Hypertonika verwendet. ACR lag bei einem Mittelwert von 124  $\mu\text{g}/\text{mg}$  und einem Median von 12  $\mu\text{g}/\text{mg}$ .

Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 31,33 Monate. Bei dem einen Rekurrenzfall in dieser Gruppe war die Dauer bis zur Rekurrenz 34 Monate.

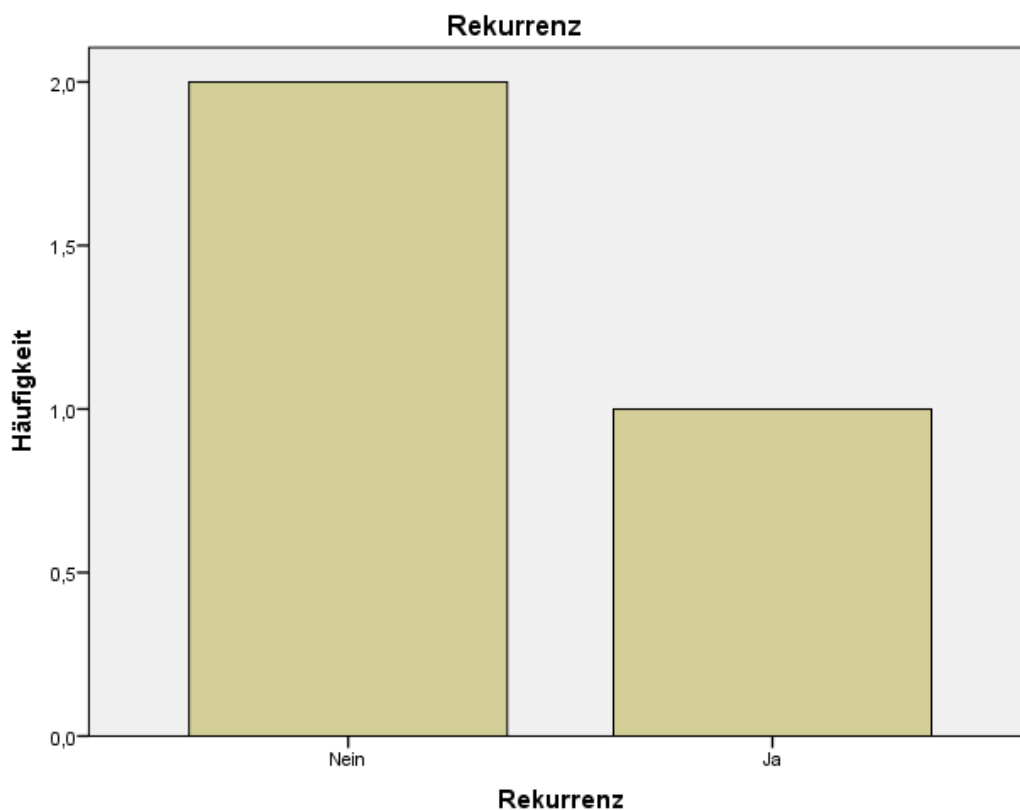


Abbildung 8: nicht-verwandte Lebendspenden Rekurrenz

		Alter	Blutdruck systolisch nach Tx	6m Blutdruck diastolisch 6m nach Tx
N	Gültig	3	3	3
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		47,67	131,67	81,67
Median		43,00	135,00	80,00
Standardabweichung		8,963	5,774	2,887
Minimum		42	125	80
Maximum		58	135	85

		Kreatinin nach Tx	6m ACR-Ratio nach Tx	6m Anzahl Therapie- Klassen	RR-
N	Gültig	3	3	3	
	Fehlend	0	0	0	
Mittelwert		1,4867	124,33	3,00	
Median		1,4800	12,00	4,00	
Standardabweichung		,41004	199,786	1,732	
Minimum		1,08	6	1	
Maximum		1,90	355	4	

Tabelle 11: Eigenschaften der nicht-verwandte Lebendspenden

### 3.3 Vergleich der Gruppen

Um die jeweiligen Gruppen in ihren Eigenschaften zu vergleichen, wurde bei den normalverteilten Werten ein T-Test bei unabhängiger Stichprobe durchgeführt, bei nicht-normalverteilten Werten ein Mann-Whitney-U-Test. Die Normalverteilung der Werte wurde mittels dem Shapiro-Wilk-Test und dem Kolmogorov-Smirnow-Test überprüft.

Um einen Vergleich in Bezug auf die Rekurrenz-Rate zu erhalten wurde ein Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt.

### 3.3.1 Lebendspenden – postmortale Spenden

Die Eigenschaften im Vergleich sind hier nochmals aufgelistet:

Wert	Mittelwert Lebendspenden	Mittelwert postmortale Spenden	p
Alter	38 Jahre	55 Jahre	0,015
Kreatinin nach 6 Monaten	1,44 mg/dL	1,6 mg/dL	0,356
RR nach 6 Monaten	130/77 mmHg	129/78 mmHg	0,848 / 0,924
ACR nach 6 Monaten	218,67 µg/mg	41,93 µg/mg	0,413
RR-Medikamentenklassen	2	3	0,17
Follow-Up	38,33 Monate	64,82 Monate	0,027
Rekurrenz-Zeit	20,67 Monate	50,25 Monate	0,258

**Tabelle 12: Vergleich Lebendspenden – postmortale Spenden**

Wie ersichtlich gibt es abgesehen vom Alter und der Beobachtungszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Gruppen bezüglich ihrer Eigenschaften. Auffällig ist der Unterschied in der durchschnittlichen Dauer bis zur Rekurrenz, auch wenn dieser nicht signifikant ist. Auch ACR ist in der Gruppe der Lebendspenden deutlich höher.

In der Lebendspender-Gruppe trat bei 3 PatientInnen (50%) eine Rekurrenz auf, bei der postmortalen Spender-Gruppe bei 4 PatientInnen (18,2%).

Auch hierbei besteht allerdings keine Signifikanz ( $p=0,111$ ).

### 3.3.2 Verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden

Wert	Mittelwert verwandte Lebendspenden	Mittelwert postmortale Spenden	p
Alter	29 Jahre	55 Jahre	0,006
Kreatinin nach 6 Monaten	1,4 mg/dL	1,6 mg/dL	0,412
RR nach 6 Monaten	128/72 mmHg	129/78 mmHg	0,662 / 0,342
ACR nach 6 Monaten	172 µg/mg	41,93 µg/mg	0,213
RR-Medikamentenklassen	2	3	0,07
Follow-Up	45,33 Monate	64,82 Monate	0,273
Rekurrenz-Zeit	14 Monate	50,25 Monate	0,167

Tabelle 13: Vergleich verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden

Auffällig ist der deutliche Altersunterschied der beiden Gruppen.

Auch bei diesem Vergleich gibt es wieder einen deutlichen Unterschied in der durchschnittlichen Dauer bis zur Rekurrenz und in der ACR, allerdings ist auch hier keine Signifikanz gegeben.

Beim Chi<sup>2</sup>-Test bezüglich der Rekurrenz kam ein knapp nicht signifikantes Ergebnis heraus (p=0,065).

### 3.3.3 Nicht-verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden

Wert	Mittelwert nicht-verwandte Lebendspenden	Mittelwert postmortale Spenden	p
Alter	48 Jahre	55 Jahre	0,4
Kreatinin nach 6 Monaten	1,49 mg/dL	1,6 mg/dL	0,686
RR nach 6 Monaten	132/82 mmHg	129/78 mmHg	0,477 / 0,417
ACR nach 6 Monaten	124 µg/mg	41,93 µg/mg	1
RR-Medikamentenklassen	3	3	0,552
Follow-Up	31,33 Monate	64,82 Monate	0,005
Rekurrenz-Zeit	34 Monate	50,25 Monate	-

**Tabelle 14: Vergleich nicht-verwandte Lebendspenden – postmortale Spenden**

Zwischen den 2 Gruppen gibt es keine ausschlaggebenden Unterschiede. Auch wenn durchschnittlich ACR in der Gruppe der nicht-verwandten Lebendspenden deutlich höher ist, so ist der Signifikanztest eindeutig negativ.

Beim Chi<sup>2</sup>-Test gibt es kein signifikantes Ergebnis bezüglich Rekurrenz, was durch die geringe Gruppengröße allerdings wenig aussagekräftig ist (p=0,379).

### 3.3.4 Verwandte Lebendspende – Nicht-verwandte Lebendspende

Wert	Mittelwert verwandte Lebendspenden	Mittelwert nicht-verwandte Lebendspenden	p
Alter	29 Jahre	48 Jahre	0,023
Kreatinin nach 6 Monaten	1,4 mg/dL	1,49 mg/dL	0,791
RR nach 6 Monaten	128/72 mmHg	132/82 mmHg	0,361 / 0,369
ACR nach 6 Monaten	172 µg/mg	124 µg/mg	0,658
RR-Medikamentenklassen	2	3	0,239
Follow-Up	45,33 Monate	31,33 Monate	0,369
Rekurrenz-Zeit	14 Monate	34 Monate	-

Tabelle 15: Vergleich verwandte Lebendspenden - nicht-verwandte Lebendspenden

Auffällig ist auch hier der deutliche Altersunterschied, ansonsten sind die Eigenschaften der beiden Gruppen sehr ähnlich und es gibt keine signifikanten Unterschiede.

Beim Chi<sup>2</sup>-Test kommt ebenfalls kein signifikantes Ergebnis heraus (p=0,667).

### 3.3.5 Rekurrenz – keine Rekurrenz

Wert	Mittelwert keine Rekurrenz	Mittelwert Rekurrenz	p
Alter	54 Jahre	47 Jahre	0,367
Kreatinin nach 6 Monaten	1,74 mg/dL	1,6 mg/dL	0,872
RR nach 6 Monaten	129/79 mmHg	127/73 mmHg	0,505/0,111
ACR nach 6 Monaten	37,37 µg/mg	234,2 µg/mg	0,006
RR-Medikamentenklassen	3	2,57	0,601
Follow-Up	53,42 Monate	71,86 Monate	0,163

Tabelle 16: Vergleich Rekurrenz - keine Rekurrenz

Vergleicht man alle rekurrenten Fälle mit den nicht-rekurrenten fällt ein hochsignifikanter Unterschied bei der ACR nach 6 Monaten auf. Auch das Alter ist im Durchschnitt geringer bei den Fällen mit erneuter IgAN, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Die anderen Eigenschaften sind sehr ähnlich.

## 4 Limitations

Eine große Limitierung in der Studie ist die geringe Gruppengröße der Lebendspenden, sowohl der verwandten, als auch der nicht-verwandten. Die liegt zum Teil daran, dass im Zentrum Graz generell eher verhalten mit Lebendspenden bei IgAN umgegangen wird, als auch daran, dass bei vielen PatientInnen die IgAN schon so weit fortgeschritten war, dass aufgrund von Schrumpfnieren keine eindeutige histologische Diagnose einer IgAN gestellt werden konnte. Letzterer Faktor hat allgemein zu einer geringeren Studiengröße beigetragen, auch in der Gruppe der postmortalen Spenden.

Außerdem war die Beobachtungszeit bei einigen PatientInnen, vor allem in der Gruppe der Lebendspenden, zu kurz, um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den Gruppen zu ziehen.

Durch die kleine Studiengröße, vor allem durch die geringe Anzahl an Lebendspenden, und der teilweise zu kurzen Beobachtungszeit war es nicht möglich, signifikante und aussagekräftige Unterschiede herauszufinden.

Anfangs war geplant, die Oxford-Klassifikation als wichtigen Prognosefaktor ebenfalls miteinzubeziehen. Dieses Vorhaben war durch das sehr unregelmäßige Vorhandensein in den Daten der PatientInnen nicht möglich. Das liegt einerseits an oben genannten Faktor der aufgrund Schrumpfnieren schwer möglichen histologischen Beurteilung, andererseits daran, dass die Oxford-Klassifikation erst 2009 vorgestellt wurde und einige der PatientInnen davor transplantiert wurden.

Es war aufgrund der vorhandenen Daten auch nur sehr unregelmäßig möglich, die Form der IgAN festzustellen (rasch-progressiv, mild), und somit herauszufinden, ob auch dieser Faktor mit der Prognose einer rekurrenten IgAN zusammen hängt.

## 5 Diskussion

Ziel der Diplomarbeit war es herauszufinden, ob bei einer Nierentransplantation aufgrund einer IgAN ein Zusammenhang mit der Art der Transplantation – postmortale Spende bzw. Lebendspende - beim Auftreten einer erneuten IgAN im Transplantat besteht.

In der Gruppe der postmortalen Spenden trat bei 4 PatientInnen (18,2%) eine Rekurrenz auf, in der Gruppe der Lebendspenden bei 3 PatientInnen (50%), 2 davon bekamen eine Nierenspende von einer verwandten Person (66,66%), ein/e PatientIn von den Rekurrenzfällen bekam die Niere von einer nicht-verwandten Person (33,33%).

Trotz des relativ hohen Unterschieds in der Prozentzahl besteht aufgrund der geringen Studiengröße, vor allem in der Gruppe der Lebendspenden, keine Signifikanz im Vergleich der jeweiligen Gruppen bezüglich der Rekurrenz-Rate.

Auffällig im Vergleich der Gruppen war einerseits das Alter, welches in der Gruppe der Lebendspenden deutlich niedriger war. Das kann man wohl darin erklären, dass vor allem die verwandten LebendspenderInnen oftmals die Eltern des/der jeweiligen PatientIn sind. Andererseits war bei den Rekurrenzen in der Gruppe der Lebendspenden die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten der neuerlichen IgAN deutlich geringer (20,67 Monate) als in der Gruppe der postmortalen Spenden (50,25 Monate). Vor allem in der Gruppe der verwandten Lebendspenden war dieser Faktor mit durchschnittlich 14 Monaten besonders auffällig. Aufgrund der geringen Studiengröße konnte jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Auch der Unterschied in der ACR 6 Monate nach der Transplantation war relativ hoch. Bei der Lebendspenden-Gruppe war der durchschnittliche Wert 172  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , während er in der Gruppe der postmortalen Spenden nur 42  $\mu\text{g}/\text{mg}$  betrug. Obwohl auch hier wiederum kein signifikanter Unterschied in den Gruppen berechnet werden konnte, so stellte sich der ACR-Wert als Risikofaktor für eine Rekurrenz heraus, was wiederum einen Einfluss auf die Rekurrenz-Rate haben könnte.

Der Blutdruck war in allen Gruppen gut eingestellt und bewegte sich in dem empfohlenen Rahmen. Die Gruppe der verwandten Lebenspenden benötigt dafür durchschnittlich nur eine Medikamentenklasse gegen Hypertonie, während die beiden anderen Gruppen durchschnittlich 3 Klassen einnahmen. Dieser Unterschied kann man im unterschiedlichen Alter der PatientInnen erklären, das in ersterer Gruppe deutlich niedriger war. Es wurde jeweils nur die Anzahl der Medikamentenklassen ausgewertet, die Art der Klassen (ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, etc.) wurde nicht einbezogen.

Wenn man alle Rekurrenz-Fälle mit denen ohne Rekurrenz ohne Rücksicht auf Art der Transplantation vergleicht, fällt ein signifikanter Unterschied in der ACR 6 Monate nach der Transplantation auf (234  $\mu\text{g}/\text{mg}$  vs 37  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ). Das deutet auf ein erhöhtes Risiko für erneute IgAN im Transplantat bei erhöhter Proteinurie hin.

Ansonsten zeigten sich keine signifikanten und auffälligen Unterschiede zwischen den 2 Gruppen.

Obwohl durch die geringe Gruppengröße vor allem in den Gruppen der Lebendspenden zwar keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte, so gibt es aber trotzdem Hinweise auf einen etwaigen Unterschied in der Rekurrenz-Rate. Es werden wohl weitere, größere Studien notwendig sein, um ein abschließendes Statement über dieses Thema zu formulieren.

Das signifikant höhere Level der ACR in der Gruppe der Rekurrenz-Fälle gegenüber der Gruppe ohne Rekurrenz weist darauf hin, dass die ACR einen potenziell guten Prognosefaktor für das Auftreten einer Rekurrenz darstellen könnte. Auch diese Erkenntnis muss aber mit weiteren Studien bestätigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 4. Juni 2013;158(11):825.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, u. a. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 1. November 2003;42(5):1050–65.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, u. a. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* Juli 2011;80(1):17–28.
4. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 11. August 1994;331(6):365–76.
5. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol JASN.* November 1998;9(11):2135–41.

6. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 23. Dezember 2004;351(26):2715–29.
7. The European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation guideline development group, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, u. a. Guideline. *Nephrol Dial Transplant*. 1. August 2013;28(suppl 2):ii1-ii71.
8. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U, Walburger D, u. a., Herausgeber. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 862 S.
9. Donadio JV, Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 5. September 2002;347(10):738–48.
10. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, Herausgeber. *Brenner & Rector's the kidney*. 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
11. Sinniah R. Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol*. 1. März 1983;36(3):276–9.
12. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. November 2015;88(5):974–89.
13. Floege J, Feehally J. The mucosa–kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 30. Dezember 2015;12(3):147–56.
14. van den Wall Bake AW, Daha MR, Haaijman JJ, Radl J, van der Ark A, van Es LA. Elevated production of polymeric and monomeric IgA1 by the bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int*. Juni 1989;35(6):1400–4.
15. Feehally J, Allen A. Abnormalities of IgA1 production in IgA nephropathy. *Nephrology*. Juni 2002;7(s3):S100–5.
16. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 20. Juni 2013;368(25):2402–14.
17. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, u. a. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 12. März 2005;365(9463):939–46.
18. Peterson JC. Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 15. November 1995;123(10):754.
19. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, u. a. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 20. November 2002;288(19):2421–31.

20. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, u. a. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 4. November 2004;351(19):1952–61.
21. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Jänner 2007;49(1):12–26.
22. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int*. Mai 1999;55(5):1849–60.
23. Wood AJJ, Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med*. 6. August 1998;339(6):387–95.
24. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 10. April 2008;358(15):1547–59.
25. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, u. a. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 3. Dezember 2015;373(23):2225–36.
26. Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *J Am Soc Nephrol JASN*. Jänner 2017;28(1):25–33.
27. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, u. a. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13. März 1999;353(9156):883–7.
28. Floege J, Eitner F. Current Therapy for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1. Oktober 2011;22(10):1785–94.
29. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. Jänner 2002;13(1):142–8.
30. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. Juni 2006;69(11):1934–8.
31. Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol JASN*. August 1999;10(8):1772–7.
32. Hogg RJ. Clinical Trial to Evaluate Omega-3 Fatty Acids and Alternate Day Prednisone in Patients with IgA Nephropathy: Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 19. April 2006;1(3):467–74.
33. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, u. a. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. Mai 2003;63(5):1861–7.

34. Feehally J, Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, Cattran D, Cook T, u. a. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron*. 20. November 2015;132(1):15–24.
35. Velden J, Amann K, Büttner M. Oxford-Klassifikation der IgA-Nephropathie. *Nephrol*. November 2013;8(6):493–502.
36. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, u. a. Development and Validation of a Prediction Rule Using the Oxford Classification in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6. Dezember 2013;8(12):2082–90.
37. Berthouix F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. April 2011;22(4):752–61.
38. Kemper MJ. Primäre IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch-Nephritis. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. März 2004;152(3):257–64.
39. Corrado A, Quarta L, Di Palma AM, Gesualdo L, Cantatore FP. IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. Juni 2007;25(3):467–9.
40. Tejani A, Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and pathologic concepts. *Nephron*. 1990;55(1):1–5.
41. Kambham N. Postinfectious Glomerulonephritis: *Adv Anat Pathol*. September 2012;19(5):338–47.
42. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int*. November 2001;60(5):1948–54.
43. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of Renal Allograft Loss from Recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 11. Juli 2002;347(2):103–9.
44. Floege J, Grone HJ. Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: not a benign condition. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Mai 2013;28(5):1070–3.
45. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G, u. a. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Mai 2013;28(5):1305–14.
46. Freese P, Svalander C, Nordén G, Nyberg G. Clinical risk factors for recurrence of IgA nephropathy. *Clin Transplant*. August 1999;13(4):313–7.
47. Bumgardner GL, Amend WC, Ascher NL, Vincenti FG. Single-center long-term results of renal transplantation for IgA nephropathy. *Transplantation*. 27. April 1998;65(8):1053–60.
48. Han SS, Huh W, Park SK, Ahn C, Han JS, Kim S, u. a. Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transpl Int*. Februar 2010;23(2):169–75.

49. Kim YS, Moon JI, Jeong HJ, Kim MS, Kim SI, Choi KH, u. a. Live donor renal allograft in end-stage renal failure patients from immunoglobulin A nephropathy. *Transplantation*. 27. Jänner 2001;71(2):233–8.