

A. Hamza, L. Kielwagen, A. Wicht,
H. Loertzer, O. Rettkowski, K. Fischer,
P. Fornara

Wertigkeit der Transplantatbiopsie im Vergleich zur laborchemischen Diagnostik der akuten Rejektion bei Z. n. Nierentransplantation

Problemstellung: Die akute Rejektion und deren Therapie stellen ein Kernproblem der Organtransplantation dar. Bei der Nierentransplantation sind sowohl klinische Zeichen (Rückgang der Diurese, Blutdruckanstieg, Transplantatschmerz, Fieber, Gewichtszunahme) als auch laborchemische/histologische Befunde mögliche Merkmale einer Rejektion. Durch die klinischen Zeichen wird zunächst der Verdacht einer Rejektion geäußert. Diese wird dann durch die Laborchemie/Histologie bestätigt bzw. ausgeschlossen. Zwischen Laborchemie und Histologie sind divergente Befunde möglich, wonach dann die resultierende Therapie festgelegt wird.

Material/Method: Bei 58 Patienten, die ein Nierentransplantat erhielten, wurde zwischen den Jahren 2003 bis 2006 bei Verdacht auf eine Rejektion eine Transplantatbiopsie durchgeführt. Weiterhin wurde laborchemisch neben sämtlichen Routineparametern das CRP im Urin bestimmt. Die primäre Rejektionstherapie war eine intravenöse Gabe von 500 mg Methylprednisolon über 3-7 Tage. Bei steroidresistenter Rejektion erfolgte die Applikation von ATG bzw. ALG.

Ergebnisse: Es trat insgesamt bei 58 transplantierten Patienten in dem oben genannten Zeitraum wenigstens ein klinisches Zeichen einer möglichen Rejektion auf. Die gesamte Anzahl an Transplantatbiopsien betrug 76. Dabei konnte bei 11 Patienten eine Rejektion histologisch gesichert werden. Insgesamt wurden 40 Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Rejektion erfolgreich mit Methylprednisolon therapiert. Darunter waren auch 10 der 11 Patienten mit histologisch gesicherter Rejektion. In 75% dieser 40 therapierten Rejektionen war CRP im Urin nachweisbar. 50% der Patienten mit akuter Rejektion hatten CRP im Urin, jedoch einen negativen histologischen Befund. Eine histologisch gesicherte Rejektion sowie ein negativer U-CRP-Befund waren bei 25% der Patienten der Fall.

Schlussfolgerung: Die laborchemische Diagnostik ist in unserem Patientengut der histologischen Diagnostik überlegen. Dabei gibt es aber kein einheitliches Muster der laborchemischen Parameter, welche die Rejektion belegen können. Warum eine derartige Spielbreite vorhanden ist, lässt sich nach derzeitigem Kenntnisstand nicht beantworten.

Universitätsklinik und Poliklinik für
Urologie und Nierentransplantations-
zentrum der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Hamza A, Kielwagen L, Wicht A,
Loertzer H, Rettkowski O, Fischer K,
Fornara P (2006) Wertigkeit der Trans-
plantatbiopsie im Vergleich zur labor-
chemischen Diagnostik der akuten Re-
jektion bei Z. n. Nierentransplantation.
Tx Med 18: 62-66

Schlüsselwörter:

Nierentransplantation, Rejektion, C-reaktives Protein

The Value of Laboratory Diagnostics of Acute Renal Graft Rejection Compared to the Goldstandard Transplant Biopsy

The main problem of organ transplantation is acute rejection and its therapy. Clinical symptoms (oliguria, hypertension, pain in the transplant, fever, weight gain) and laboratory chemical/histological findings are possible signs of a rejection after kidney transplantation. A suspicion for a rejection is firstly expressed by finding clinical signs. The laboratory chemistry and the histology prove this suspicion true or not. Deviate findings in laboratory chemistry and histology are possible.

In the years 2003-2006 58 patients who received a renal allograft had a transplant biopsy due to a suspected acute rejection. The laboratory measurements especially the c-reactive protein in urine are measured. For therapy the patients received 500 mg methylprednisolone over 3-7 days. If there was a steroid-resistant rejection we applied ATG or ALG.

In 58 patients there was at least one clinical sign for acute rejection. In these patients, 76 biopsies were performed. In 11 cases we found a histologically proven acute rejection. 40 patients were successfully treated with methylprednisolone. From these 40 patients we found only in 10 patients a histologically proven acute rejection. In 75% of these 40 patients an increase of c-reactive protein in the urine was detected. 50% with increase of c-reactive protein in the urine had no histological findings for acute rejection. In 25% the increase of c-reactive protein and histology were positive for acute rejection. In other 25% the c-reactive protein and histology were negative. Our results show, that c-reactive protein in the urine is a better marker for rejection than histology.

Key words:

kidney transplantation, rejection, c-reactive protein

Einleitung

Neben den chirurgisch-urologischen Komplikationen nach Nierentransplantation (Blutung, Nachblutung, Gefäßverschluss, usw.) stellt die akute Rejektion die häufigste Komplikation nach Nierentransplantation dar. Die Prognose einer Nierentransplantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

An erster Stelle stehen das zeitliche Auftreten und die Häufigkeit der akuten Rejektion. Je schneller eine Rejektion im Frühstadium erkannt wird, desto besser ist die Prognose für das Organ. Gerade das Unterscheiden zwischen einer verzögerten Transplantatfunktionsaufnahme und einer beginnenden Rejektion stellt für das weitere „Überleben

der Transplantatniere“ einen entscheidenden Faktor dar. Aus diesem Grund ist die Früherkennung einer akuten Rejektion und erfolgreiche Therapie der Rejektion von zentraler Bedeutung (1-4).

Material und Methoden

Im Zeitraum von 2003 bis April 2006 wurde bei 181 Patienten im Transplantationszentrum der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie eine Nierentransplantation durchgeführt. Bei 58 von 181 Patienten wurden eine oder mehrere Episoden mit dem Verdacht auf eine akute Rejektion nach Nierentransplantation festgestellt. Daraufhin

erfolgte eine Transplantatbiopsie. Unter sonographischer Kontrolle wurden zwei Biopsiezylinder vom unteren und oberen Nierenpol entnommen und zur histologischen Untersuchung in das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingesandt. Die histologische Begutachtung erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen, der seit Jahren diese Transplantatbiopsien auswertet. Nach der Biopsie wurde der Morgenurin mit Hilfe eines Teststreifenverfahrens zur Beurteilung der Mikrohämaturie kontrolliert. Bei einem Nachweis von mehr als 15 Ery/uL lag eine Mikrohämaturie vor.

Die pathologische Bearbeitung der Präparate erfolgte nach PAS-Färbung (Periodic Acid Schiff-Reaktion) und HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) sowie einer immunhistochemischen Untersuchung. Es wurde darauf geachtet, dass die Biopate repräsentatives Material (mind. mehr als 8 Glomerula sowie Tubuluszellen) enthalten.

Der Verdacht auf eine Rejektion wurde erst anhand der klinischen Parameter wie Rückgang der Diurese, Anstieg der Retentionsparameter, Schmerzen im Transplantatbereich sowie unspezifische Unterbauchbeschwerden festgestellt. Die Überwachung der Patienten erfolgt nach festgelegtem Schema, das sich nach langer Erfahrung im Nierentransplantationszentrum unserer Klinik bewährt hat. Neben der Bestimmung der laborchemischen Parameter und Durchführung der regelmäßigen Doppelsonographien der Transplantatniere werden seit 1996 im Transplantationslabor die Urinproteine wie CRP im Urin in regelmäßigen Abständen untersucht, d. h. die Methoden zur Früherkennung einer akuten Rejektion beruhen auf drei Säulen:

1. klinische Untersuchung und Doppelsonographie
2. laborchemische Parameter
3. Nierentransplantatbiopsie

Die Immunsuppression nach Nierentransplantation war bei allen Patienten die übliche Dreifachkombinationstherapie mit Methylprednisolon, Prograf®/Sandimmun® und MMF. Die Therapie der akuten Abstoßung wurde nach den erfolgten Biopsien mit Methylprednisolon begonnen (500 mg intravenös). Bei steroidresistenter Abstoßung oder dem seltenen Fall einer Steroidunverträglichkeit wurde die weitere Therapie mit polyklonalen Antikörpern (ATG/ALG)

mit einer Dosierung von 1,5 bis 2,5 mg/Körpergewicht/Tag angesetzt. Die Bestimmung des Differentialblutbildes der Patienten, die einen polyklonalen Antikörper erhalten haben, überwachte diese Therapie.

Ergebnisse

Bei 58 Patienten, die ein Nierentransplantat erhielten, wurde zwischen den Jahren 2003 bis April 2006 aufgrund des Verdachtes einer akuten Rejektion eine Transplantatbiopsie durchgeführt. Es waren 31 Frauen (53 %) und 27 Männer (47 %). Das Durchschnittsalter lag bei 47,9 Jahre (Abbildung 1).

45 Patienten haben die 1. Nierentransplantation erhalten. Bei 12 Patienten handelte es sich um die 2. Nierentransplantation und ein Patient wurde zum dritten Mal transplantiert.

Nach der durchgeführten ultraschallgestützten Transplantatbiopsie wurde bei insgesamt 4 Patienten ein perirenales Hämatom festgestellt. Bei 2 dieser Patienten führte dies zu einer Revisionsoperation mit Hämatomausräumung. Bei den anderen 2 Patienten war das Hämatom nicht revisions- und operationswürdig. Eine passagere Mikrohämaturie nach Biopsie wurde bei 10 Patienten festgestellt sowie zwei AV-Fisteln im Bereich des unteren Nierenpols bei 2 Patienten dopplersonographisch diagnostiziert (Tabelle 1).

Nur bei 40 von 58 Patienten (68 %) mit dem Verdacht auf eine akute Rejektion nach Nierentransplantation wurde die Diagnose akute Rejektion histologisch bestätigt. Die Befundauswertungen der

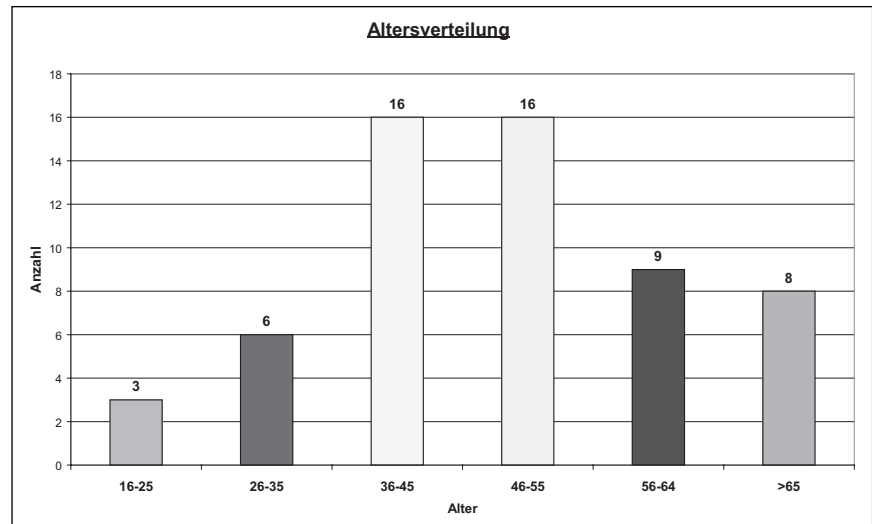


Abb. 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Transplantatbiopsien und Urinproteine (CRP im Urin) bei diesen 40 Patienten ist in der Tabelle 1 sowie in Abbildung 2 dargestellt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 21 Patienten (52,5 %) die Diagnose akute Rejektion nur durch den Anstieg des CRP im Urin bei negativer Transplantatbiopsie erfolgte. Bei 9 Patienten (22,5 %) wurde die Abstoßungsreaktion durch die Transplantatbiopsie ohne Anstieg des C-reaktiven Proteins im Urin diagnostiziert.

Bei den weiteren 9 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung beide Parameter (Biopsie und CRP im Urin) gleichzeitig positiv (Diagramm 2). Bei den übrigen 22,5 % der Patienten (9 Patienten) waren beide Untersuchungen (Biopsie und CRP im Urin) negativ, trotzdem war klinisch eine akute Rejektion erkennbar und nach durchgeführter

Cortisontherapie eine eindeutige Besserung der Nierenfunktion zu verzeichnen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Beurteilung des CRP im Urin in insgesamt ca. 75 % der Fälle eine hilfreiche Aussage in der Früherkennung der akuten Rejektion liefert.

(Die Therapie der akuten Rejektion erfolgte bei unserem Patientengut nach festgelegtem Schema.)

Diskussion

In der Diagnostik der akuten Rejektion gilt die Transplantatbiopsie als Goldstandard. In vielen Fällen steht jedoch der histologische Befund nicht mit dem klinischen und laborchemischen Bild in Einklang. Die Komplikationsrate nach Transplantatbiopsie und die psycholo-

Tabelle 1

	Biopsien (n)	Nephrektomie (n [%])	Hämaturie (n [%])	perirenales Hämatom (n [%])	vasovagale Reaktion (n [%])	AV-Fisteln (n [%])
Mengel et al. 2004 (11)	1171	0	41 [3,5]	33 [2,8]	9 [0,8]	89 [7,6]
Radhakrishnan et al. 1995 (14)	390	1 [0,25]	3 [0,77]	0	0	0
Schwarz et al. 2005 (13)	1670	k. A.	58 [3,5]	41 [2,5]	9 [0,5]	122 [7,3]
Preda et al. 2003 (12)	345	2 [0,58]	2 [0,58]	21 [6,1]	k. A.	1 [0,29]
Furness et al. 2003 (16)	2127	1 [0,04]	28 [1,9]	39 [2,6]	k. A.	36 [2,4]**
Huraib et al. 1989 (15)	420	0	2 [0,48]	3 [0,71]	k. A.	k. A.
Eigene Daten	58***	0	10 [17,2]*	4 [6,8 %]	0	2 [3,4]

* Beurteilung und Erfassung der Mikrohämaturie (> 15 Ery/uL)

** Beurteilung und Erfassung der AV-Fistel mit Hilfe der Dopplersonographie in einem Zentrum 34 AV-Fisteln (10,7%)

*** Patientenzahl

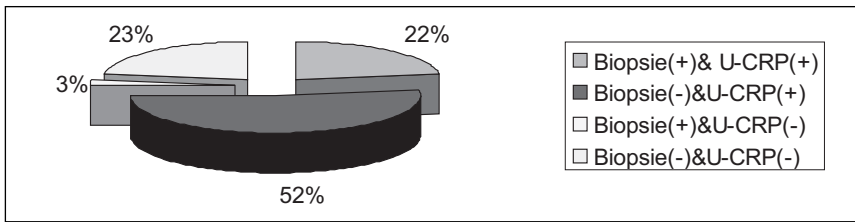


Abb. 2: Befundauswertung der Biopsie und des Urinproteins CRP

gische Belastung der Patienten durch die invasive Methode sowie die begrenzte Aussage der Biopsie waren längere Zeit Anlass, andere Methoden zur Früherkennung der akuten Rejektion, insbesondere laborchemisch und immunologisch, zu entwickeln und sogar in vielen Fällen die Transplantatbiopsie zu ersetzen (4-8).

Es stellt sich somit die Aufgabe, die Diagnose „akute Rejektion“ mit anderen Mitteln als mit Hilfe der invasiven und komplikationsbehafteten Transplantatbiopsie zu sichern. Die funktionelle und die immunologische Diagnostik stehen gegenüber der morphologischen Diagnostik als weitere Säulen bei diesem Findungsprozess zur Verfügung. Die Routineparameter wie Serumkreatinin und Harnstoff haben sich längst als Indikator der Nierenfunktion bewährt. Ergänzend zu diesem sind Bestimmungen und Verläufe des C-reaktiven Proteins (CRP-Urin) als hilfreiche Screeningparameter anzusehen (6,7).

Bei Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation tritt eine nichtselektive glomeruläre Proteinurie auf. Es ist zu prüfen, ob der Nachweis von CRP im Urin zusätzliche diagnostische Möglichkeiten eröffnet, da es im Rahmen einer unselektiven glomerulären Proteinurie ausgeschieden wird (6).

Abstoßungsreaktionen beruhen auf komplexen Immunreaktionen gegen körperfremde Antigene des Transplantates. Bedeutsam für die Abstoßung sind zellvermittelte wie auch antikörpervermittelte Immunreaktionen. Es werden drei Formen der Transplantat-abstoßung unterschieden. Zum einen die hyperakute Abstoßung, welche innerhalb von Minuten und Stunden nach Transplantation auftritt und auf präformierten Antikörpern beruht, die durch eine vorangegangene Sensibilisierung, z. B. durch Schwangerschaft oder Transfusion induziert wurden. Der Empfänger mit Serumantikörpern gegen HLA-Antigene auf dem Endothel des Transplantates wird dieses hyperakut abstoßen. Über die Komplement-

aktivierung werden zytotoxische Reaktionen in Gang gesetzt. Mikrothromben verschließen die Kapillaren und ziehen eine ischämische Nekrose nach sich. Diese Abläufe können so schnell vonstatten gehen, dass sie schon bei Gefäßanschluss sichtbar werden, das Organ bleibt in diesem Fall nach Freigabe des Blutstromes blass und in den Zeiten vor Etablierung einer Crossmatch-Untersuchung führte diese akute Überreaktion zu dramatischen Verläufen.

Nach einer negativen Crossmatch-Untersuchung wird eine hyperakute Rejektion sehr selten beobachtet (1,2,9).

Die akute Abstoßung tritt gewöhnlich eine Woche nach Transplantation auf. Selten kann sie auch noch nach Monaten oder gar Jahren (z. B. nach Absetzen oder Umstellen der Immunsuppressiva) auftreten. Die akute Rejektion ist die häufigste Form und damit der häufigste Grund einer Transplantatdysfunktion. Sie kann humorale und zelluläre Effektormechanismen umfassen. Die zelluläre Form ist in der Regel T-Zell-vermittelt. Es entstehen ein lymphoplasmazelluläres und mononukleäres Infiltrat sowie ein Ödem. Die humorale Abstoßung hingegen zeigt eine Form der Vasculitis mit Ablagerung von Antikörpern, Komplement- und Gerinnungsaktivierung. Nur die Tubulitis und die intimale Arteriitis gelten als diagnostisch hinweisend für eine akute Abstoßung. Die praktisch immer vorhandene interstitielle Entzündung wird zwar beobachtet, reicht aber allein für eine Diagnosestellung der akuten Rejektion nicht aus. Die Einteilung erfolgt nach der Banff-Klassifikation je nach Ausmaß der Tubulitis (Grad I a und b). Findet sich zusätzlich eine intimale Arteriitis, wird die Rejektion als Grad II bezeichnet, im Fall einer transmuralen Arteriitis als Grad III. Eine fokale milde Tubulitis ohne intimale Arteriitis wird als Borderline-Schaden bezeichnet (1, 2, 10, 11).

Als dritte Form ist die chronische Abstoßung oder auch chronische Transplantatglomerulopathie zu erwähnen.

Sie manifestiert sich histologisch als tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose, Arterio- und Arteriosklerose und Hyalinose als Folge einer zunehmenden Ischämie. Glomeruläre und vaskuläre Läsionen helfen die chronische Nephropathie zu definieren, darüber hinaus bedeutet eine neu aufgetretene arterielle intimale fibröse Verdickung eine chronische Rejektion. Die Klassifikation nach Banff teilt die chronische Transplantatabstoßung in drei Grade ein (10):

- Grad I: milde chronische Transplantatnephropathie; moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
- Grad II: moderate chronische Transplantatnephropathie; moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
- Grad III: schwere chronische Transplantatnephropathie; schwere interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und Tubulusverlust.

Anhand der Daten wird klar, dass eine offensichtliche Diskrepanz zwischen der histologischen Sicherung einer Rejektion und der Klinik des Patienten samt der laborchemischen Diagnostik besteht. Bei 40 klinisch gesicherten und mit Erfolg behandelten Rejektionsepisoden ließ sich nur in 25 % der Fälle ein histologisches Korrelat finden. Bei 75 % der 40 Episoden konnten wir ein erhöhtes Urin-CRP nachweisen. Aus der Arbeit von Steinhoff et al. von 1996 (6) wird klar, welche Bedeutung dem Urin-CRP zur Diagnose der akuten Rejektion zukommt. In der Arbeitsgruppe von Steinhoff konnte bei 67 akuten interstitiellen und 13 akuten vaskulären Abstoßungen in 78 Fällen ein CRP im Urin nachgewiesen werden. Bei nur 2 der Rejektionen was dies nicht der Fall.

Lasmar et al. (9) untersuchte das Outcome von 44 Patienten, von denen 14 eine histologisch gesicherte Rejektion aufwiesen und bei 30 eine Rejektion klinisch und laborchemisch diagnostiziert worden war. Alle 40 Patienten wurden über 3 bis 7 Tage mit Methylprednisolon erfolgreich behandelt. Laborchemisch richteten sie sich dabei nach dem Plasmakreatinin, welches Werte von mehr als 20 % über dem Referenzbereich auswies. Zwei Jahre später fand sich kein erhöhtes Risiko für Transplantatverlust, Tod oder Infektion in der Gruppe der Patienten ohne histologisch gesicherte Rejektion.

Anhand der Auswertung der Daten in unserem Krankengut stellen wir fest,

dass nur bei 6,8 % der Patienten ein retroperitoneales Hämatom diagnostiziert wurde, was mit der in der Literatur beschriebenen Komplikationsrate vergleichbar ist (Tabelle 1). Die passagere Mikrohämaturie nach Biopsie in 17,2 % der Fälle ist die häufigste, aber komplikationsärmste Nebenwirkung, die wir beobachtet haben. In der Analyse der aktuellen Literatur wurde nur eine Makrohämaturie erfasst. Mengel et al. gaben die Makrohämaturierate mit nur 3,5 % vom Gesamtkollektiv an. Eine Erfassung der Mikrohämaturie nach der NTx-Biopsie war in keiner Arbeitsgruppe angegeben (11-13,16).

Die Ausbildung einer AV-Fistel nach der Biopsie haben wir in nur 3,4 % der Fälle beobachtet. Mengel et al. (11) und Schwarz et al. (13) haben in der Auswertung ihrer Biopsiekomplikationen die Ausbildung einer AV-Fistel in über 7 % beschrieben. Wir gehen davon aus, dass die Durchführung einer Transplantatbiopsie mit Hilfe des Ultraschalls und die Verwendung der feineren Biopsienadel (16-gauge) zu einer Reduzierung der AV-Fistel in unserem Patientengut führte. Schwarz et al. (13) fanden, dass die Umstellung der Biopsienadel von 18 gauge auf 16 gauge zu einer Reduktion der Makrohämaturien (von 3,7% auf 2,9 %) und Reduktion der AV-Fistel (von 8 % auf 4,5 %) führte. So kann durch die Verwendung einer feineren und dünneren Nadel zur Transplantatbiopsie die Rate der Komplikationen reduziert werden, ohne jedoch die Qualität der histologischen Beurteilung einzuschränken (13,16,17).

Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Diagnostik der akuten Rejektion auf 3 Säulen beruht:

1. die klinische Untersuchung, Rückgang der Diurese, Schmerzen im Transplantatbereich und Erhöhung der Retentionsparameter
2. die laborchemische Untersuchung mit Bestimmung von C-reaktivem Protein im Urin
3. die ultraschallgestützte Nierenbiopsie

Die Sicherung der Diagnose der akuten Rejektion muss stets ein Zusammenspiel und Erfassung aller 3 Säulen der Diagnostik sein. Es scheint, dass die Bestimmung des C-reaktiven Proteins

im Urin eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik der akuten Rejektion nach Nierentransplantation erlangt.

Die Bestimmung des CRP im Urin ist ein einfacher und nicht invasiver diagnostischer Parameter, der eine relativ hohe Genauigkeit bei der Erkennung einer möglichen Rejektion nach Nierentransplantation besitzt. So kann bei einer deutlichen Erhöhung des CRP's im Urin mit der Korrelation der paraklinischen Parameter (Creatininanstieg, Diureserückgang, Ausschluss einer systemischen Infektion usw.) eine Rejektion sicher diagnostiziert werden und auf eine Transplantatpunktion verzichtet werden. Die Bestimmung des Urin-CRP sollte daher routinemäßig bei der Funktionskontrolle der Transplantatnierenfunktion erfolgen.

Aufgrund der Komplikationsrate nach Transplantatbiopsie und der starken psychischen Belastungen für die transplantierten Patienten ist die routinemäßige „Protokollbiopsie“ nicht sinnvoll und sollte in Zukunft nur bei ausgewählten unklaren Fällen eingesetzt werden.

Literatur

1. Merz M, Feller AC (2001) Hyperakute Abstoßung. In: Böcker, Denk, Heitz (Hrsg.) Pathologie (S. 134). Urban & Fischer; 2. Auflage
2. Frei U (2004) Hyperakute Abstoßung. In: Frei U (Hrsg.) Handbuch der Transplantation (1. Auflage Kap. 6, S. 115)
3. Pfitzmann R, Hummel M (2001) Allgemeiner Teil: Immunsuppression und Abstoßungstherapie. In: Pfitzmann, Neuhaus, Hetzer (Hrsg.) Organtransplantation. De Gruyter Verlag
4. Hailemariam S (2000) Nierentransplantation: Was leistet die Biopsie? Schweiz Med Wochenschr 130: 952-6
5. Steinhoff J, Fricke L, Preuss R, Niederstadt C, Hoyer J, Sack K (1996) Untersuchungen zur Korrelation von histologischen Nierenbefunden mit Akutehaseproteinen und Immunglobulin G im Harn bei Nierentransplantatstörungen. Tx Med 8: 34-38
6. Steinhoff J, Bühner U, Feddersen A, Wood WG, Preuss R, Fricke L, Faerber P, Dodt C, Hoyer J, Sack K (1992) C-Reaktives Protein im Urin – Differentialdiagnose renaler Funktionsstörungen nach Nierentransplantation. Dtsch Med Wochenschr 117: 894-899
7. Di Paolo S, Gesualdo L, Stallone G, Reniere E, Schena FP (1997) Renal expression and urinary concentration of EGF and IL-6 in acutely dysfunctioning kidney transplanted patients. Nephrol Dial Transplant 12: 2687-2693
8. Werner M, Otto U, Schreiter D, Lamesch P, Kohlhaw K, Witzigmann H, Hauss J, Fiedler M, Thierry J (2003) Der immunologische Risikopatient bei Sepsis und Transplantation. Transplantationsmed 15: 1-16
9. Lasmar EP, Lasmar MF, Giordano LFC, Lucas Jr. FR, Borges MJ (2005) Progression of the Renal Graft: Treatment of Acute Rejection Based on

a Biopsy Against a Presumptive Diagnosis. Transplantation Proceedings 37: 2775-2776

10. Werner W, Sperschneider H, Schubert S (2003) Nierentransplantation AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/023. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Entwicklungsstufe I
11. Mengel M, Haller H (2004) Protokollbiopsien. Medizinische Hochschule Hannover, Studienbericht
12. Preda A, Van Dijk LC, Van Oostaijen JA, Pattynama PMT (2003) Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge Biopsy gun. Eur Radiol 13: 527-530
13. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Rademacher J, Mengel M, Haller H (2005) Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. Am J Transplant. 5: 1992-1996
14. Radhakrishnan S, Blue ML, Baliga PK, Sindhi RK, Rajagopalan PR (1998) Outpatient renal transplant biopsies with a three hour observation period: A single center experience. American Society of Transplant Physicians. Abstract 533
15. Huraib S, Goldberg H, Katz A, Cardella CJ, de Veber GA, Cook GT, Uldall PR (1989) Percutaneous needle biopsy of the transplanted kidney: technique and complications. Am J Kidney Dis 14: 13-17
16. Furness PN, Philpott CM, Chorbadjian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, Bogers JJPM, Schwarz A, Gwinner W, Haller H, Mengel M, Seron D, Moreso F (2003) Protocol biopsy of the stable renal transplant: A multicenter study of methods and complication rates. Transpl Vol 76: 969-973
17. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, White SA, Morgan JD, Veitch PS, Furness PN (2000) A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. Kidney Int 58: 390-5

Dr. Amir Hamza
Universitätsklinik für Urologie und
Nierentransplantationszentrum
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle
E-Mail:
amir.hamza@medizin.uni-halle.de