

Urologie 2023 · 62:517–521
<https://doi.org/10.1007/s00120-023-02070-z>
Angenommen: 23. Februar 2023
Online publiziert: 30. März 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

DGU 



Antibiotika bei asymptomatischer Bakteriurie bei Nierentransplantierten – ein Kommentar zur Cochrane-Studie

Laila Schneidewind

Urologische Klinik Und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

Originalpublikation

Coussement J, Scemla A, Abramowicz D et al (2018). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2. Art. No.: CD011357. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011357.pub2>.

Übersetzung

Hintergrund. Die asymptomatische Bakteriurie, definiert als Bakteriurie ohne Anzeichen oder Symptome einer Harnwegsinfektion (HWI), tritt bei 17–51 % der Nierentransplantierten auf und steht im Verdacht, das Risiko für nachfolgende HWI zu erhöhen. Bisher gibt es keinen Konsens zur Rolle von Antibiotika bei asymptomatischer Bakteriurie bei Nierentransplantierten.

Ziele. Ziel des Reviews war die Bewertung des Nutzens und Schadens der Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Nierentransplantierten mit antimikrobiell wirkenden Arzneimitteln zur Prävention symptomatischer HWI. Zusätzlich werden die Gesamtsterblichkeit und die indirekten Auswirkungen von HWI (akute Abstoßungsreaktion, Transplantatverlust, Verschlechterung der Transplantatfunktion) untersucht.

Suchmethodik. Eine auf systematische Suchen spezialisierte Person durchsuchte das Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies bis zum 1. September 2017 unter Verwendung von Suchbegriffen, die

für diesen Review relevant sind. Die in das Register aufgenommenen Studien werden durch Recherchen in CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, in Konferenzberichten, im Suchportal des Internationalen Registers für klinische Studien (ICTRP) und auf ClinicalTrials.gov ermittelt.

Auswahlkriterien. Alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Quasi-RCT, die sich mit der Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie bei Nierentransplantierten beschäftigten, wurden berücksichtigt, unabhängig von der Sprache, in der die Studie veröffentlicht wurde und dem Zeitpunkt der Transplantation.

Datensammlung und Datenanalyse. Zwei Autoren entschieden unabhängig voneinander, ob eine Studie eingeschlossen wurde, bewerteten die methodische Qualität und extrahierten die Daten. Primäre Endpunkte waren die Inzidenz symptomatischer HWI und die Inzidenz von antimikrobiellen Resistenzen. Weitere Endpunkte waren die Inzidenz des Gesamtüberlebens, Transplantatverlust, Transplantatabstoßung, Transplantatfunktion, Hospitalisierung aufgrund von HWI, unerwünschte Wirkungen der antimikrobiellen Arzneimittel und Rezidiv oder Persistenz der asymptomatischen Bakteriurie. Dichotome Ergebnisse wurden als absolute Risikodifferenz (RD) oder „risk ratio“ (RR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde die mittlere Differenz (MD) mit 95 %-KI angegeben. Zum Datenpool

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ling wurde das Random-effects-Modell verwendet.

Hauptergebnisse. Es wurden 2 Studien (212 Teilnehmende), die eine Behandlung mit Antibiotika im Vergleich zu keiner Behandlung verglichen, eingeschlossen. Zusätzlich wurden 3 laufende Studien identifiziert. Insgesamt betrug die Inzidenz symptomatischer HWI in den Gruppen ohne Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie zwischen 19 % und 31 %. Ob die antibiotische Behandlung symptomatischer HWI vorbeugen kann, ist unsicher (2 Studien; 200 Teilnehmende): RR = 0,86 (95 %-KI: 0,51–1,45). Ob durch die antibiotische Behandlung multiresistente Erreger selektiert werden, ist ebenfalls unsicher (1 Studie; 112 Teilnehmende): RR = 1,21 (95 %-KI: 0,60–2,41). Die Persistenz der asymptomatischen Bakteriurie war unabhängig von der Therapie hoch. Antibiotika haben ebenfalls unsichere Effekte auf andere wichtige Patienten- und Transplantat-ergebnisse, beispielsweise auf die Gesamtsterblichkeit (1 Studie; 112 Teilnehmende): RR = 2,23 (95 %-KI: 0,21–23,86), den Transplantatverlust (1 Studie; 112 Teilnehmende): RR = 1,11 (95 %-KI: 0,07–17,36), akute Abstoßungsreaktion (1 Studie; 112 Teilnehmende): RR = 0,93 (95 %-KI: 0,44–1,97), Hospitalisierung aufgrund von HWI (1 Studie; 112 Teilnehmende): RR = 0,74 (95 %-KI: 0,13–4,27), Transplantatfunktion (2 Studien; 200 Teilnehmende, MD in Serumkreatinin –0,06 mg/dl, 95 %-KI: –0,19–0,08) und unerwünschten Wirkungen (1 Studie; 112 Teilnehmende: keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit der antibiotischen Therapie). Die Qualität der Evidenz war niedrig für alle Endpunkte.

Schlussfolgerung der Autoren. Aktuell gibt es nur unzureichende Evidenz für eine antibiotische Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie bei Nierentransplantierten. Die Datenlage ist allerdings spärlich. Weitere Studien bzgl. der Routinebehandlung mit Antibiotika könnten die Praxis beeinflussen und es werden die Ergebnisse dreier laufender RCT erwartet, die möglicherweise helfen, die bestehenden Unklarheiten zu beseitigen.

Kommentar

Die antimikrobielle Resistenzentwicklung (AMR) ist aktuell eine der entscheidendsten Bedrohungen für das moderne Gesundheitswesen. Erst kürzlich veröffentlichten die European Antimicrobial Resistance Collaborators ihren Bericht zum Ausmaß der AMR in der WHO Europa Region 2019, und es ist keinesfalls übertrieben, die Ergebnisse dieser systematischen Analyse erschreckend zu nennen. Die Autoren schätzten, dass es in der europäischen WHO-Region im Jahr 2019 541.000 Todesfälle (95 %-Unsicherheitsintervall: 370.000–763.000) mit AMR assoziiert sind. Dabei sind sieben Erreger für die Mehrzahl der Todesfälle verantwortlich (457.000). Interessanterweise steht *Escherichia coli* dabei an erster Stelle, und Aminopenicillin-resistente *Escherichia-coli*-Stämme sind in 47 Ländern dieser Region führend für diese mit AMR assoziierten Todesfälle. Konsequenterweise wurde aus den Daten geschlossen, dass die AMR auch in Europa eine schwerwiegende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellt und daher dringend Strategien zu deren Bekämpfung entwickelt werden müssen sowie die Unterstützung der infektiologischen Forschung gewährleistet werden muss [1].

Umso wichtiger erscheinen vor diesem Hintergrund Antimicrobial-Stewardship (ABS)-Programme und damit die Vermeidung von inadäquatem oder nicht-indiziertem Antibiotikaeinsatz. Die asymptomatische Bakteriurie, also das Vorhandensein von Bakterien im Urin ohne klinische Symptome, stellt bei Nierentransplantierten einen häufigen Befund dar [2]. Allerdings gibt es kaum Daten bzw. Evidenz zur Notwendigkeit der antibiotischen Therapie bei diesen Patienten. Daher ist das vorliegende Cochrane Review von essenzieller klinischer Bedeutung.

Leider kann auch das vorliegende Cochrane Review diese Frage aufgrund mangelnder Evidenz nicht abschließend beantworten, insbesondere auch aufgrund der mangelnden Qualität und des hohen Risikos für Bias der inkludierten Studien. Zwar entspricht das vorliegende Review den hohen Cochrane-Standards, aber es müssen auch einige Probleme

detaillierter diskutiert werden. So planen z.B. die Autoren den Einschluss von Kindern und Erwachsenen in die Analyse. Letztendlich konnten aber nur Studien mit Erwachsenen Patienten identifiziert werden. Allerdings muss in diesem Kontext beachtet werden, dass sich das Immunsystem bei Kindern noch in der Reifungsphase befindet, insbesondere in Hinblick auf T-Zellen, und daher eine getrennte Betrachtung dieser beiden Patientengruppen sinnvoll erscheint. Weiterhin muss beachtet werden, dass die Erregeranzahl zur Definition der asymptomatischen Bakteriurie in den inkludierten Studien nicht klar definiert worden ist. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf, denn das Mikrobiom der Harnblase ist wesentlich komplexer als bisher angenommen und wird wahrscheinlich durch eine Immunsuppression entscheidend beeinflusst [3]. Zusätzlich war der Einschluss von Studien unabhängig vom Transplantationszeitpunkt geplant. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Transplantationszeitpunkt einen Einfluss auf die Ergebnisse einer antibiotischen Therapie der asymptomatischen Bakteriurie hat, da insbesondere in der frühen Phase nach der Transplantation durch die Induktionsimmunsuppression eine größere Vulnerabilität für Infektionen besteht. Daher ist eine getrennte Analyse der frühen Phase nach der Transplantation (etwa bis 3 Monate nach Nierentransplantation) und der Folgephase ebenfalls sinnvoll.

Zusammenfassend gibt es zahlreiche Confounder in diesem Setting, die in Studien adressiert werden müssen, was die Planung einer qualitativ hochwertigen Studie und den Einschluss einer adäquaten Patientenzahl wiederum sehr schwierig macht und wahrscheinlich nur multinational und multizentrisch möglich sein wird. Weitere mögliche Einflussfaktoren sind z.B. Art der Induktions- und Erhaltungimmunsuppression, Status der Blasenentleerung, Zeitpunkt der Entfernung von Harnableitungen (Biofilmbildung), Pneumocystisjirovecii-Prophylaxe sowie die Art und Dauer der antibiotischen Therapie. Außerdem müssen zahlreiche Outcome-Parameter betrachtet werden, wie z.B. die detaillierte Transplantatfunktion inklusive chronische Abstoßungsreaktion sowie die Kollateralschäden von Antibiotika.

Hier steht eine Anzeige.



Insgesamt handelt es sich also um ein komplexes Problem, das eine extrem gute Studienplanung voraussetzt.

Ausdrücklich ist anzumerken, dass das vorliegende Cochrane Review relativ alt ist und die letzte Literatursuche im August 2017 durchgeführt wurde. Die Autoren merken daher in ihrer Schlussfolgerung auch an, dass die Ergebnisse von 3 weiteren laufenden Studien erwartet werden und sich durch sie die Evidenz ändern könnte. Diese 3 Studien sind die BiRT Study 2013, NCT 01771432 und NCT 02113774. Zu den beiden NCT-registrierten Studien gibt es weiterhin keine Vollpublikation und laut ClinicalTrials.gov ist der Status beider Studien nicht bekannt und wurde seit über 2 Jahren nicht verifiziert (Stand: 08. Dezember 2022). Damit werden Ergebnisse aus diesen Untersuchungen nicht mehr zu erwarten sein. Die BiRT-Studie hingegen wurde 2021 vollpubliziert und ist auch die einzige Studie, die in einer MEDLINE-Update-Suche (08. Dezember 2022) zusätzlich den Einschlusskriterien des vorliegenden Cochrane Reviews entspricht. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale (Belgien und Frankreich) Studie mit adulten Patienten mindestens 2 Monate nach der Nierentransplantation. Primärer Endpunkt war die Inzidenz symptomatischer HWI in den folgenden 12 Monaten nach Auftreten der asymptomatischen Bakteriurie. Insgesamt wurden 199 Patienten eingeschlossen, davon erhielten 100 eine antibiotische Open-label-Therapie und 99 keine. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Auftretens symptomatischer HWI (27% vs. 31%; univariate Cox-Regression: HR 0,83, 95 %-KI 0,50–1,40, $p=0,49$). In der einjährigen Studienperiode war der Antibiotikaverbrauch in der Therapiegruppe 5-mal höher. Weiterhin hatten 78% aller Studienteilnehmer mindestens eine Episode einer asymptomatischen Bakteriurie innerhalb des Follow-up. Zusätzlich war es in der Therapiegruppe wahrscheinlich, dass die zweite Episode der asymptomatischen Bakteriurie mit resistenten Bakterien gegen gängige Antibiotika (Ciprofloxacin, Cotrimoxazol oder Drittgeneration Cephalosporin) auftrat ($p=0,003$). Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass das Screening und nachfolgend die Therapie der asymptomatischen Bakteri-

urie das Auftreten symptomatischer HWI bei erwachsenen Nierentransplantierten ab 2 Monaten nach der Transplantation nicht verringern kann. Allerdings erhöht die Therapie den Antibiotikaverbrauch und führt zu AMR. Im Gegensatz zu den im Cochrane Review eingeschlossenen Arbeiten handelt es sich um eine robuste Studie mit einem geringen Biasrisiko [2].

Zurückkommend auf das Cochrane Review sind die Implikationen für die klinische Praxis von untergeordneter Bedeutung, da die Evidenz gering ist. Das für die Klinik wichtigste Ergebnis ist aber, dass die Persistenz der asymptomatischen Bakteriurie hoch und unabhängig von der Therapie ist. Damit stellt sich die Frage, ob die Bakterien überhaupt eradiziert werden können und eine wiederholte Therapie nicht einfach nur zu Kollateralschäden sowie AMR führt, wie in der BiRT-Studie auch berichtet [2]. Aus diesen Gründen sind die Implikationen für die Forschung, die sich ergeben, weitaus wichtiger als das Adressieren zahlreicher Confounder, wie die Beachtung lokaler Resistenzstatistiken, die weitere Untersuchung des Mikrobioms der Harnblase, Beachtung des Mikrobioms andere Körperstellen, die Reservoir für HWI darstellen können (Stichwort Rektalabstriche), sowie eine saubere Studienmethodik.

Trotz der geringen Evidenz lässt die vorliegende Übersichtsarbeit zusammen mit der BiRT-Studie vermuten, dass die asymptomatische Bakteriurie bei adulten Nierentransplantierten mindestens 2 Monate nach Transplantation nicht therapiert werden sollte. Weitere robuste Studien sind dringend notwendig, um die AMR-Entwicklung einzuschränken.

Fazit für die Praxis

- Die antimikrobielle Resistenzentwicklung (AMR) ist auch in Europa ein dramatisches Problem für das Gesundheitswesen, insbesondere für resistente *Escherichia-coli*-Stämme.
- Der Einsatz von Antibiotika sollte nur indiziert erfolgen.
- Für die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Nierentransplantierten mit Antibiotika gibt es keinen Konsens und wenig Evidenz.
- Eine neue, robuste, randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) bei adulten Nierentransplantierten mindestens 2 Monate

1. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2022 Dec;82(6):584-598. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.002.

Fazit: We found that the triplet combination therapy improves survival endpoints in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients compared with currently available doublet treatment regimens. Our findings need to be confirmed in further head-to-head trials with longer follow-up and among various patient populations.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Dong Z, Qu X, Zhang L, et al. Efficacy and Safety of Oxybuprocaine Hydrochloride Gel in Alleviating Pain during Male Urethral Catheterization: A Single-Center Randomized Controlled Study. *Int J Clin Pract.* 2022 Sep 14;2022:5734387. doi: 10.1155/2022/5734387.

Fazit: The use of oxybuprocaine hydrochloride gel significantly reduced pain during male urethral catheterization. The study provides evidence for clinicians to use oxybuprocaine hydrochloride gel during male catheterization.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

nach Nierentransplantation konnte zeigen, dass die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie nicht zur Reduktion symptomatischer Harnwegsinfektionen führt, dafür aber zur AMR-Entwicklung beiträgt.

- Es besteht zu dieser Thematik ein dringender Forschungsbedarf mit methodisch hochwertigen Studien, die auch die zahlreichen Confounder in diesem Setting berücksichtigen, wie z. B. Art der Induktions- und Erhaltungssimmunsuppression.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Laila Schneidewind, FEBU, MHBA

Urologische Klinik Und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock, Deutschland
laila.schneidewind@med.uni-rostock.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schneidewind gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. European Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health* 7:e897–913
2. Coussement J, Kamar N, Matignon M et al (2021) Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 27:398–405
3. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al (2014) Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 52:871–876

Hier steht eine Anzeige.

 Springer