



L. Schneidewind¹ · S. Schmidt²

¹ Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Berlin, Deutschland

Prävention von Tuberkulose nach solider Organtransplantation mit antibiotischer Prophylaxe

Originalpublikation

Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM (2014) Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008597

Übersetzung

von S. Schmidt und L. Schneidewind

Hintergrund

Empfänger von Organtransplantationen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, das durch die Immunsuppression als unbeabsichtigter Effekt der medizinischen Behandlung verursacht wird. Tuberkulose (TB) ist eine Infektion, deren Behandlung bei Organtransplantierten schwierig ist, sie kann zum einen von infizierten Menschen übertragen werden, zum anderen kann eine latente Infektion reaktiviert werden. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Organtransplantierte ein bis zu 300-mal erhöhtes Risiko, eine TB zu entwickeln. Bislang besteht kein Konsens bezüglich einer antibiotischen Prophylaxe zur Vermeidung von Posttransplantations-TB bei solider Organtransplantation.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

Ziele

Ziel dieses Reviews ist es, den Nutzen und Schaden von antibiotischer Prophylaxe in der Prävention der Posttransplantations-TB bei Patienten mit soliden Organtransplantationen zu bewerten.

Suchmethodik

Die Suche wurde im „Cochrane Renal Group's Specialised Register“ bis einschließlich 30. April 2013 mit relevanten Begriffen für diesen Review und der Hilfe des Suchkoordinators durchgeführt. Die Inhalte dieses Registers ergeben sich aus den spezifischen Suchstrategien für CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, ergänzt durch Handsuche von Konferenzbeiträgen.

Auswahlkriterien

Alle randomisierten und quasi-randomisierten Studien, die antibiotische Prophylaxe mit einem Placebo oder keiner Intervention für Empfänger solider Organtransplantationen untersuchten, wurden eingeschlossen.

Datensammlung und Datenanalyse

Zwei Autoren haben unabhängig voneinander die Studien für den Einschluss beurteilt und die Daten extrahiert. Für dichotome Daten wurde das Risikoverhältnis („risk ratio“, RR) und für kontinuierliche Daten die Mittelwertdifferenz

(MD) zusammen mit 95 %-Konfidenzintervallen (95%-KI) ermittelt. Das Risiko für Bias der Studienmethodik wurde mit dem Cochrane-Instrument bewertet.

Hauptergebnisse

Es wurden 3 Studien (10 Publikationen) mit insgesamt 558 Nierentransplantierten identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Studien wurden in Ländern mit einer hohen Prävalenz von TB durchgeführt (Indien und Pakistan) und untersuchten das orale antibakterielle Medikament Isoniazid. In allen Studien erhielt die Kontrollgruppe keine antibiotische Prophylaxe. Die prophylaktische Gabe von Isoniazid reduzierte das Risiko einer TB in der Posttransplantationsphase (3 Studien; RR = 0,35; 95%-KI = 0,14–0,89) und es gab keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität (2 Studien; RR = 1,39; 95%-KI = 0,70–2,78). Allerdings gab es ein substantielles Risiko für Leberschädigung (3 Studien; RR = 2,74; 95%-KI = 1,22–6,17).

Die methodischen Qualitätsparameter wurden in allen 3 Studien unvollständig berichtet. Insgesamt wurde das Risiko für Bias als suboptimal beurteilt.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die Prophylaxe mit Isoniazid für Nierentransplantierte reduzierte das Risiko für die Entwicklung einer TB nach der Transplantation. Empfänger einer Nierentransplantation in einem Setting mit

hoher TB-Prävalenz sollten ein Jahr lang nach der Transplantation Isoniazid erhalten. Allerdings gibt es ein signifikantes Risiko für Leberschädigung, insbesondere bei Hepatitis-B- und -C-positiven Patienten. Weitere Studien mit Empfängern anderer solider Organtransplantate und im Umfeld von niedriger TB-Prävalenz sind notwendig, um den Nutzen und Schaden einer TB-Prophylaxe in diesen Populationen abzuschätzen.

Kommentar

von L. Schneidewind

Auch im 21. Jahrhundert ist die TB immer noch ein globales Gesundheitsproblem. Im Jahr 2007 wurden weltweit 9,27 Mio. neu aufgetretene TB-Fälle geschätzt [1]. Das Robert-Koch-Institut (RKI) registrierte 2013 4318 TB-Erkrankungen in Deutschland, damit liegt die Inzidenz bei 5,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Nachdem sich der kontinuierliche Rückgang der TB-Zahlen seit 2009 bereits deutlich verlangsamt hat, stagnieren die Zahlen sogar mittlerweile. Weiterhin geht das RKI davon aus, dass in Deutschland ein Patient mit offener TB etwa 10 Gesunde pro Jahr ansteckt [2]. Vermutlich wird die Entwicklung der TB-Prävalenz in Deutschland durch die aktuelle Flüchtlingsproblematik beeinflusst, da die TB-Prävalenz in den Herkunftsländern deutlich höher liegt als hierzulande. Das RKI führt Daten aus einer Aufnahmeeinrichtung in Trier 2014 als Beispiel auf: dort wurden 47 Patienten mit TB diagnostiziert, 22 von ihnen waren infektiös [3].

Seit 1954 werden Nierentransplantationen erfolgreich durchgeführt. Dabei sind weltweit sowohl die Erfolgsraten als auch die Zahl der durchgeführten Transplantationen permanent gestiegen. Doch auch heutzutage haben solide Organtransplantationen zwei wesentliche Probleme: Zum einen treten durch die Immunsuppression vermehrt infektiöse Komplikationen und zum anderen vermehrt Zweitmalignome auf. Bezogen auf Infektionskrankheiten haben Empfänger von soliden Organtransplantationen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 300-mal höheres Risiko, an Tuberkulose zu erkranken [4]. Dabei ist die Reak-

tivierung einer latenten TB-Infektion unter Immunsuppression die häufigste Ursache einer TB bei Transplantierten, gefolgt von der aktiven Neuinfektion [5].

Die TB ist unter Transplantierten assoziiert mit höherer Morbidität und Mortalität. Eine Ursache dafür kann sein, dass es unter Immunsuppression auch zu atypischen Verlaufsformen kommen kann, mit der Folge einer verzögerten Diagnosestellung [6]. Dies konnte auch eine Studie zu TB bei Nierentransplantierten zeigen: bei Nierentransplantierten wird eine TB signifikant häufiger übersehen bzw. später diagnostiziert als in der Allgemeinbevölkerung ($p < 0,001$). Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Daten, dass Nierentransplantierte ein höheres Risiko haben, an TB zu versterben, bevor diese überhaupt erkannt wird [7]. Das Problem der TB unter Immunsuppression ist äußerst komplex. Ein weiterer Aspekt dieser Komplexität ist die Wechselwirkung der Tuberkulostatika mit den Immunsuppressiva, was die Therapie erschwert. So ist Rifampicin ein starker Induktor der Cytochrom P450. Diese Interaktion war in einer Studie mit 30 % Transplantatabstoßungen und 20 % Transplantatversagen assoziiert [5].

Trotz dieses aktuellen und auch schwierigen Problems konnten für dieses Cochrane-Review, dessen Ziel es war, Nutzen und Risiko von antibiotischer Prophylaxe von Posttransplantations-TB bei soliden Organtransplantationen zu bewerten, lediglich 3 Studien (10 Publikationen) mit 558 Nierentransplantierten identifiziert werden. Interessanterweise handelt es sich zum einen ausschließlich um Nierentransplantationen, obwohl zahlreiche andere solide Organtransplantationen (z. B. von Herz, Leber und Lunge) weltweit durchgeführt werden. Zum anderen stammen die 3 Studien aus Ländern mit hoher TB-Prävalenz, nämlich aus Indien und Pakistan. Offensichtlich ist TB dort ein evidenteres Problem als in Deutschland, aber es bleibt unklar, wie viele Organtransplantationen in diesen Ländern im Vergleich zu westlichen Industrieländern tatsächlich durchgeführt werden. Diese Frage lässt sich durch eine Literaturrecherche in MEDLINE nicht beantworten und auch über das statistische Bundesamt

sind keine Daten verfügbar. Dabei ist die Literaturrecherche der Cochrane-Autoren, die bis zum April 2013 durchgeführt wurde, relativ aktuell. In einer im November 2015 selbst durchgeführten Recherche in MEDLINE konnten keine weiteren Studien, die die Einschlusskriterien dieses Reviews erfüllen, identifiziert werden. Im Jahr 1994 wurde eine Untersuchung publiziert, die zwar die Einschlusskriterien trifft, aber von den Cochrane-Autoren ausgeschlossen wurde, da unklar bleibt, wie viele Patienten tatsächlich transplantiert worden sind [8]. Die Cochrane-Autoren nahmen daraufhin Kontakt zu den Koordinatoren der Studie auf, eine Antwort blieb aber aus. Insgesamt ist also der vorliegende Review aktuell und methodisch stark.

Alle 3 eingeschlossenen Studien randomisierten die Patienten, um entweder eine TB-Prophylaxe (Isoniazid 300 mg/d für 1 Jahr) oder keine Prophylaxe zu erhalten. Ebenfalls hatten alle Untersuchungen das Auftreten einer TB als primären Endpunkt sowie Mortalität und Leberfunktionsstörung als sekundäre Endpunkte definiert. Kritisch in allen Studien ist die „risk of bias“, die insgesamt als suboptimal (also mit hohem Risiko) eingeschätzt wird. Jede Studie hatte im „Cochrane Risk of Bias Tool“ mindestens ein signifikantes Risiko für Bias. Dieser Fakt lässt die Daten natürlich zweifelhaft erscheinen und sollte bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden. Als ein Beispiel sei die Publikation von Naqvi et al. [9] aus dem Jahr 2010 angeführt, die in einer großen Serie von 400 Nierentransplantierten in einem Zeitraum von 4 Jahren über keine Todesfälle berichtet, was unwahrscheinlich erscheint. So kam es als Gegenbeispiel im FAVORIT-Trial („folic acid for vascular outcome reduction in transplantation“) zu 359 Todesfällen bei 4107 Nierentransplantierten [10].

Das Hauptergebnis dieses Reviews ist, dass ein signifikant geringeres Risiko für eine Posttransplantations-TB in der Prophylaxegruppe besteht. Ein wesentliches Problem der Prophylaxe ist jedoch das erhöhte Risiko einer Leberfunktionsstörung, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hepatitis B oder C. Einschränkung muss erwähnt werden, dass

in allen 10 Publikationen der 3 Primärstudien z. T. nur unzureichende Daten bezüglich der Leberschädigung dargestellt werden und auch die „common terminology criteria for adverse events“ unerwähnt bleiben. Dies macht deutlich, wie wichtig eine entsprechende Leberfunktionsbeurteilung mit Hepatitisserologie sowie eine Nutzen-Risiko-Analyse für eine TB-Prophylaxe für zukünftige Studien sind, da Isoniazid, das leitlinienempfohlene Tuberkulostatikum zur Prophylaxe, hepatotoxisch ist.

Bezüglich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Cochrane-Arbeit ist anzumerken, dass dieser Review ausschließlich für Nierentransplantierte gilt. Weiterhin ist zweifelhaft, ob die Ergebnisse so auf Länder mit niedriger Prävalenz übertragen werden können, da das Risiko, eine TB zu entwickeln, direkt proportional zur Prävalenz der TB in der Allgemeinbevölkerung ist. Die Ergebnisse sind ebenfalls nicht auf Transplantationen bei Kindern übertragbar. Zum einen weil kaum Kinder in die Studien eingeschlossen worden sind, zum anderen weil die TB in der pädiatrischen Population hauptsächlich eine primäre Infektion ist und nicht wie bereits erwähnt bei Erwachsenen eine Reaktivierung.

Kritisch bezüglich der Qualität der Evidenz ist das hohe Biasrisiko (s. oben). Hier sehen die Cochrane-Autoren v. a. die fehlende Verblindung der randomisierten Studien als Hauptlimitation. Ebenfalls negativ ist die unklare und heterogene Diagnostik der TB in den Untersuchungen. So reichte in der Publikation von Naqvi et al. [9] ein positiver Abstrich auf säurefeste Stäbchen als Diagnostikum aus. Dieser ist aber nicht spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*.

Aus diesen Fakten stellen die Autoren folgende Implikationen für die zukünftige klinische Praxis: Insgesamt liegt eine limitierte Evidenz und suboptimale Datenqualität für die antibiotische Prophylaxe mit Isoniazid bei Nierentransplantierten in den ersten 6 Monaten bis 1 Jahr nach Transplantation vor. Zusätzlich gibt es Evidenz dafür, dass Isoniazid v. a. bei Patienten mit Hepatitis B oder C mit einem erhöhten Risiko für Leberschädigungen einhergehen kann. Daher

wird vorgeschlagen, eine TB-Prophylaxe bei allen Nierentransplantierten in Ländern, in denen TB endemisch vorkommt, durchzuführen. Im Kontrast dazu steht die noch aktuelle „European Best Practice Guideline“ von 2002 (ESPG). Sie empfiehlt eine TB-Prophylaxe für Patienten mit vorbestehender TB, mit latenter TB und bei Kontakt zu potenziellen TB-Überträgern [11]. Dies erscheint klinisch als äußerst sinnvoll, da das Risiko einer Reaktivierung unter Immunsuppression unabhängig von der TB-Prävalenz im jeweiligen Transplantationsland ist. Gleichzeitig kann das Risiko einer Primärinfektion nach Transplantation im Vergleich zu den in der Cochrane-Analyse eingeschlossenen Studien in Europa aufgrund der geringeren TB-Prävalenz als wesentlich geringer eingeschätzt werden. Zusätzlich sollte unter der Prophylaxe die Leberfunktion überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung bzw. -schädigung.

Aufgrund der niedrigen Evidenzlage, die sich aus dem vorliegenden Review ergibt, sind die Implikationen für die Forschung, die die Autoren sehen, besonders wichtig. Sie bilden zusätzlich interessante Anhaltspunkte für die Planung zukünftiger Studien: Auch wenn es für uns Urologen nur von untergeordneter Bedeutung ist, werden v. a. Studien für andere solide Organtransplantationen benötigt, wie Herz, Lunge und Leber. Weiterhin sollte die Datenlage in der pädiatrischen Transplantation dringend verbessert werden.

Es bleibt festzustellen, dass es für die Nierentransplantation (aber auch für die anderen Organtransplantationen) gilt, die Studienqualität zur TB-Problematik insgesamt zu verbessern und insbesondere doppelblinde randomisierte Studien vermehrt durchgeführt werden müssen. Dies gilt gleichfalls für Länder mit einer geringen TB-Prävalenz. Solche Studien sollten dann auch weitere wichtige sekundäre Endpunkte untersuchen wie chronische Abstoßungsreaktion, Calcineurininhibitortoxizität, Nierenfunktionsparameter und Daten zum Krankenhausaufenthalt. Hierüber liegen in den bisherigen Studien keine Auswertungen vor oder sie wurden nicht berichtet.

Weitere Leseempfehlungen sind in der Infobox zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Für Deutschland ergibt sich aus dem vorliegenden Review in Bezug auf die derzeit gültigen Leitlinien (z. B. ESPG 2002) keine Empfehlungsänderung zur TB-Prophylaxe bei adulten Nierentransplantierten.
- TB ist weiterhin ein globales Gesundheitsproblem, insbesondere bei Patienten unter Immunsuppression, und auch in Deutschland, da die latente TB durch die aktuelle Flüchtlingsproblematik und Einwanderung ein nicht zu vernachlässigendes Thema ist.
- Die Evidenzlage zur TB-Prophylaxe bei Nierentransplantierten ist sehr limitiert: es werden dringend methodisch gute doppelblinde randomisierte Studien zu dieser Thematik benötigt.

Korrespondenzadresse

Dr. L. Schneidewind

Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100, 66424 Homburg/Saar,
Deutschland
laila.schneidewind@uks.eu

Dr. S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für
Urologie, Berlin
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin,
Deutschland
schmidt@dgu.de

Danksagung. UroEvidence dankt Ingrid Töws (Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schneidewind und S. Schmidt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. World Health Organization (2009) Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO Report. <http://www.who.int/tb/publications/globalreport/2009/en/index.html> Zugegriffen: 11. November 2015
2. Robert Koch Institut (RKI) (2013) Tuberkulosebericht 2013, Prävalenz von Tuberkulose in Deutschland. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html. Zugegriffen: 11. November 2015
3. Ärztezeitung (2014) Tuberkulose unter Flüchtlingen. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/tuberkulose/article/896746/tuberkulose-gefahr-fluechtligen>. Zugegriffen: 11.11.2015
4. Roman A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Sole J et al (2000) Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 19:903–906
5. Singh N, Paterson DL (1998) Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27:1266–1277
6. Malhotra KK (2007) Challenge of tuberculosis in renal transplantation. *Transplant Proc* 39:756–758
7. Svobodová I, Honsová E (2015) Infections after kidney transplantation. *Cesk Patol* 3:120–122 (Abstract)
8. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC (1994) A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 11:1683–1684
9. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, Noor H, Saeed T et al (2010) Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 25:634–637
10. Bansal N, Carpenter MA, Weiner DE, Levey AS, Pfeffer M, Kusek JW, Cai J, Hunsicker LG, Park M, Bennett M, Liu KD, Hsu CY (2015) Urine Injury Biomarkers and Risk of Adverse Outcomes in Recipients of Prevalent Kidney Transplants: The Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial. *J Am Soc Nephrol*. doi:10.1681/ASN.2015030292
11. EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. *Transplantation* 4:39–43

1. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttiglieri C, Fiori C, Porpiglia F, Scagliotti GV, Di Maio M (2015) Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol pii: S0302-2838(15)00907-0*. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013 (Epub ahead of print)

Schwerpunkt: Oncology – Urology

Relevanz für die Praxis:
 Ist das neu?:

2. Chou R, Buckley D, Fu R, Gore JL, Gustafson K, Griffin J, Grusing S, Selph S (2015) Emerging approaches to diagnosis and treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Rockville. Comparative Effectiveness Review No. 153

Schwerpunkt: Surgery – Genitourinary

Relevanz für die Praxis:
 Ist das neu?:

3. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, Hockenhull J, Dundar Y (2015) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 19(87):1-192

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:
 Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University).