

Urologe 2020 · 59:341–343

<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01146-4>

Online publiziert: 13. Februar 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DGU  URO EVIDENCELaila Schneidewind^{1,2}¹ Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Calcineurininhibitoren bei Patienten mit Nierentransplantation: Absetzung oder Ausschleichung?

Originalpublikation

Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD (2017) Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 7:CD006750.

Hintergrund. Die Einnahme von Calcineurininhibitoren (CNI) kann akute Transplantatabstoßungen und unmittelbare Transplantatverluste reduzieren, ist aber mit signifikanten unerwünschten Wirkungen, wie arteriellem Hypertonus und Nephrotoxizität assoziiert, die möglicherweise zur chronischen Abstoßung beitragen. Die CNI-Toxizität hat zu zahlreichen Studien geführt, die das Absetzen bzw. das Ausschleichen von CNI untersuchen. Trotz dieser Studien bleibt die Unsicherheit hinsichtlich einer Dosisreduktion oder Absetzung der CNI bestehen.

Ziele. Das Ziel dieses Reviews war es, Nutzen und Schaden einer Absetzung oder Ausschleichung von CNI hinsichtlich folgender Endpunkte zu untersuchen: Transplantatfunktion oder -verlust, Inzidenz akuter Abstoßungs-episoden, therapieassoziierte Nebenwirkungen (arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie) und Tod.

Suchmethodik. Wir führten die Literaturrecherche im Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register bis zum

11. Oktober 2016 durch und stimmten uns mit einem „information specialist“ über die Verwendung relevanter Suchbegriffe ab.

Auswahlkriterien. Das Register beinhaltet Studien, welche durch speziell entwickelte Suchstrategien, entworfen für CENTRAL, MEDLINE und EMBASE, die manuelle Suche von Konferenzbeiträgen sowie dem Durchsuchen der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Suchen in ClinicalTrials.gov identifiziert wurden.

Datensammlung und Analyse. Es wurden alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eingeschlossen, in denen CNI-Regime mit einer alternativen Therapiestrategie (CNI-Absetzung, -Ausschleichung oder niedrigere Dosierung) in der Posttransplantationsperiode verglichen wurden. Es gab keine Restriktionen hinsichtlich des Alters der Patienten oder der Dosierung. Zwei Review-Autoren überprüften die Studien unabhängig voneinander auf Einschlussfähigkeit, bewerteten das Risiko für Bias und extrahierten die Daten. Ergebnisse werden als relatives Risiko (RR) oder mittlere Differenz (MD) mit Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.

Hauptergebnisse. Es wurden 83 Studien mit insgesamt 16.156 Patienten eingeschlossen. Bei der Mehrheit der Studien handelt es sich um Open-label-Untersuchungen. Weniger als 30 % aller Studien berichteten die Randomisierungsmetho-

de oder die Art der Zuteilung. Die Studien wurden in 60 % der Fälle nach dem Intention-to-treat-Prinzip analysiert und alle vordefinierten Endpunkte wurden in 54 Studien berichtet. Teilnehmerverlauf und Reportingbias waren bei dem Rest der Studien unklar, da die Aspekte zur Biasbeurteilung inkonsistent berichtet wurden. Zudem wurden 50 % (47 Studien) der Studien von der Pharmaindustrie finanziert.

Die Studien wurden in vier Gruppen klassifiziert: CNI-Absetzung oder -Vermeidung mit oder ohne Substitution mit Mammalian-target-of-rapamycin-Inhibitoren (mTOR-I); niedrig dosierte CNI mit oder ohne mTOR-I. Die Absetzungsgruppen wurden weiter stratifiziert in CNI-Vermeidungs- und -Absetzungssubgruppen für die wichtigsten Endpunkte.

CNI-Absetzung führt wahrscheinlich zur Abstoßung (RR 2,54; 95 %-KI 1,56–4,12; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz), verursacht möglicherweise wenig oder keinen Unterschied bzgl. Tod (RR 1,09; 95 %-KI 0,96–1,24; moderate Vertrauenswürdigkeit) und reduziert wahrscheinlich etwas den Transplantatverlust (RR 0,85; 95 %-KI 0,74–0,98; niedrige Qualität der Evidenz). Arterieller Hypertonus wird vermutlich in der CNI-Absetzungsgruppe reduziert (RR 0,82; 95 %-KI 0,71–0,95; niedrige Vertrauenswürdigkeit), während CNI-Absetzung möglicherweise wenig oder keinen Unterschied hinsichtlich Malignitätsentwicklung (RR 1,10; 95 %-KI 0,93–1,30; niedrige Vertrauenswürdigkeit) und wahrscheinlich

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

wenig oder keinen Unterschied hinsichtlich Zytomegalievirus(CMV)-Infektionen macht (RR 0,87; 95 %-KI 0,52–1,45; niedrige Vertrauenswürdigkeit).

CNI-Vermeidung führt möglicherweise zu einer erhöhten akuten Abstoßungsrate (RR 2,16; 95 %-KI 0,85–5,49; niedrige Vertrauenswürdigkeit), aber macht wenig bzw. keinen Unterschied hinsichtlich Transplantatverlust (RR 0,96; 95 %-KI 0,79–1,16; niedrige Vertrauenswürdigkeit). Späte CNI-Absetzung erhöht wie oben akute Transplantatabstoßung (RR 3,21; 95 %-KI 1,59–6,48; moderate Vertrauenswürdigkeit), aber reduzierte vermutlich Transplantatverlust (RR 0,84; 95 %-KI 0,72–0,97; niedrige Vertrauenswürdigkeit).

Die Ergebnisse sind ähnlich, wenn CNI-Vermeidung oder Absetzung mit dem Beginn einer Therapie mit mTOR-I kombiniert wurde. Dabei wird eine akute Abstoßungsreaktion wahrscheinlich erhöht (RR 1,43; 95 %-KI 1,15–1,78; moderate Vertrauenswürdigkeit) und es tritt vermutlich wenig bzw. kein Unterschied hinsichtlich Tod auf (RR 0,96; 95 %-KI 0,69–1,36; moderate Vertrauenswürdigkeit). Eine mTOR-I-Substitution macht möglicherweise wenig bis keinen Unterschied bzgl. Transplantatverlust (RR 0,94; 95 %-KI 0,75–1,19; niedrige Vertrauenswürdigkeit), wenig bis keinen Unterschied hinsichtlich arteriellem Hypertonus (RR 0,86; 95 %-KI 0,64–1,15; moderate Vertrauenswürdigkeit) und senkt wahrscheinlich das Risiko für CMV-Infektionen (RR 0,60; 95 %-KI 0,44–0,82; moderate Vertrauenswürdigkeit) sowie für Malignitätsentwicklung (RR 0,69; 95 %-KI 0,47–1,00; niedrige Vertrauenswürdigkeit). Lymphozelen traten vermehrt bei mTOR-I-Substitution auf (RR 1,45; 95 %-KI 0,95–2,21; niedrige Vertrauenswürdigkeit).

Niedrige Dosierung von CNI kombiniert mit mTOR-I führt wahrscheinlich zur Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR; MD 6,24 ml/min; 95 %-KI 3,28–9,119; moderate Vertrauenswürdigkeit), reduziertem Transplantatverlust (RR 0,75; 95 %-KI 0,55–1,02; moderate Vertrauenswürdigkeit) und macht wenig bzw. keinen Unterschied hinsichtlich akuter Abstoßungsreaktion (RR 1,13;

95 %-KI 0,91–1,40; moderate Vertrauenswürdigkeit). Arterieller Hypertonus wurde reduziert (RR 0,98; 95 %-KI 0,80–1,20; niedrige Vertrauenswürdigkeit), genau wie CMV-Infektionen (RR 0,41; 95 %-KI 0,16–1,06; niedrige Vertrauenswürdigkeit). Niedrige Dosierung von CNI mit mTOR-I macht wahrscheinlich wenig bzw. keinen Unterschied hinsichtlich Malignitätsentwicklung (RR 1,22; 95 %-KI 0,42–3,53; niedrige Vertrauenswürdigkeit) und hinsichtlich Tod (RR 1,16; 95 %-KI 0,71–1,90; moderate Vertrauenswürdigkeit).

Schlussfolgerung der Autoren. Eine CNI-Vermeidung erhöht akute Abstoßungsreaktionen und eine CNI-Absetzung erhöht ebenfalls akute Abstoßungsreaktionen, aber reduziert Transplantatverluste zumindest über einen kurzen Zeitraum. Niedrige Dosierung von CNI mit entsprechenden Induktionsregimen reduziert die Rate von akuten Abstoßungen und Transplantatverlusten ohne schwere unerwünschte Ereignisse in einem kurzen Zeitraum. Der Einsatz von mTOR-I reduziert CMV-Infektionen, erhöht jedoch das Risiko von akuten Abstoßungsreaktionen. Diese Schlussfolgerungen müssen mit Einschränkungen betrachtet werden, da die meisten Studien keine Langzeitdaten, insbesondere hinsichtlich der chronischen antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion, erhoben haben. Zudem ist die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien suboptimal.

Kommentar

Bei dem vorliegenden Cochrane Review handelt es sich um ein relativ aktuelles Review aus dem Jahr 2017. In die Analyse wurden Studien bis einschließlich 11. Oktober 2016 eingeschlossen. Mit der Frage der langzeitigen Immunsuppression bei nierentransplantierten Patienten beschäftigen sich vorrangig Nephrologen, aber auch für Urologen sollte das vorliegende Cochrane Review von großer Bedeutung sein. Vor dem Hintergrund der immer länger werdenden Wartezeiten auf eine Post-mortem-Spende, insbesondere in Deutschland, nehmen Lebendspenden zu. Als Ergebnis dieser Entwicklung wer-

den auch AB0-inkompatible Transplantationen immer häufiger, womit die Frage nach der optimalen Immunsuppression für ein maximales Transplantatüberleben stärker in den Vordergrund rückt [1, 2]. Daher sollten auch für uns Urologen solche Themen von Interesse sein, um die Behandlungsqualität unserer Patienten zu verbessern und das Vertrauen in die Nierentransplantation zu stärken.

Die Aktualität und Wichtigkeit dieses Reviews ergibt sich auch aus der Problematik der CNI, da diese eine erhebliche Nephrotoxizität aufweisen [3]. Zusätzliche Nebenwirkungen der CNI sind außerdem der arterielle Hypertonus und die Hyperlipidämie, was wiederum das kardiovaskuläre Risiko und nachfolgend das Risiko einer chronischen Nephropathie im Langzeitverlauf erhöht. Schlussendlich ist so das langfristige Überleben des Transplantats gefährdet [4].

In das qualitativ hochwertige Cochrane Review wurden zahlreiche RCTs zu dieser Thematik der Reduktion von CNI in der Immunsuppression von nierentransplantierten Patienten eingeschlossen. Doch die inkludierten Studien weisen erhebliche methodische Schwächen auf. So war der Bericht der Methodik in fast allen inkludierten Studien unvollständig, sodass von einem hohen Reporting-bias auszugehen ist. Weiterhin sind in einigen inkludierten Studien die Randomisierungsmethode und die Interventionszuteilung unklar, was die Frage nach der Vertrauenswürdigkeit in die Ergebnisse aufwirft. Zuletzt ergibt sich ein möglicher Bias aus der Tatsache, dass 50 % der inkludierten Studien von der Pharmaindustrie finanziert worden sind. Daher bewerten die Reviewautoren die Qualität der Evidenz als insgesamt schwach und das Risiko für Bias wird als hoch bewertet. Das ist der Grund, warum im Ergebnisteil nur maximal moderate Evidenzgrade erreicht werden, was auch für die zahlreichen Subgruppenanalysen gilt.

Bei diesen Einschränkungen ist es kaum möglich, aus diesem vorliegenden Cochrane Review Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten. Es ergeben sich aber relevante Implikationen für die weitere Forschung. So schreiben die Autoren: „Trotz der großen Anzahl von randomisierten multizentrischen Studi-

en bleiben sehr viele Fragen unbeantwortet“. Es betonen viele der inkludierten Studien die kurzfristigen Ergebnisse, während Langzeitdaten fehlen. Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten und harten Endpunkten, wie kardiovaskuläre Ereignisse, Langzeitüberleben des Transplantats und Effekte auf die Entstehung maligner Tumoren, sind unbedingt notwendig. Diese fehlen bis heute. In der selbst durchgeführten Updatesuche vom 16.12.2019 in MEDLINE konnte kein weiteres RCT zu dieser Fragestellung identifiziert werden.

Zusammenfassend handelt es sich hier zwar um ein aktuelles und methodisch hochwertiges Cochrane Review, allerdings lassen sich keine Implikationen für die klinische Praxis aufgrund der schlechten Methodik der inkludierten Studien ableiten. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit sind die Implikationen für die weitere Forschung, vorrangig werden Langzeitdaten mit harten Endpunkten benötigt. Nur so kann eine langfristige optimale Immunsuppression etabliert werden, um ein gutes Transplantatüberleben zu gewährleisten, um Nebenwirkungen wie die Entwicklung maligner Tumoren zu vermeiden und um eine gute Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Wir Urologen sollten solche Studien ausdrücklich unterstützen, um das Vertrauen der Patienten in die Nierentransplantation zu stärken und so auch die Nierentransplantation langfristig für unser Fachgebiet zu erhalten.

Fazit für die Praxis

- Eine optimale Immunsuppression ist für ein langfristiges Transplantatüberleben und die Vermeidung von Nebenwirkungen essenziell.
- Aufgrund der mangelnden Qualität der inkludierten Studien, insbesondere hinsichtlich Selektions- und Reportingkriterien, ist die Qualität der Evidenz schwach und Implikationen für die klinische Praxis können nicht abschließend abgeleitet werden.
- Es werden dringend qualitativ hochwertige Langzeitstudien mit harten

Endpunkten, wie Transplantatüberleben, benötigt.

- Die ausschließliche Finanzierung von klinischen Studien durch die Pharmaindustrie ist ein schwieriges und kontroverses Thema und ggf. mit einem Bias in den Studien verbunden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Laila Schneidewind, FEBU, MHBA
 Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock
 Ernst-Heydemann-Str. 6,
 18055 Rostock, Deutschland
 uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

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

Literatur

1. Schneidewind L (2019) Benefits and risks of early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation. *Urologe A* 58:168–171
2. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL (2012) Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 93:603–609
3. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM (1996) Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles’ heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 50:1089–1100
4. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ (1996) Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7:158–165

1. Freites J, et al. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 10;12:CD002239.

Fazit: The data indicate that, in terms of subjective cure of incontinence within 18 months, there is probably little difference between laparoscopic colposuspension and open colposuspension, or between laparoscopic colposuspension and midurethral sling procedures. Much of the evidence is low quality, meaning that a considerable degree of uncertainty remains about laparoscopic colposuspension. Future trials should recruit adequate numbers, conduct long-term follow-up and measure clinically important outcomes. A brief economic commentary identified three studies. We have not quality-assessed them and they should be interpreted in light of the findings on clinical effectiveness.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

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

2. McNeel DG, Eickhoff JC, Johnson LE, et al. Phase II Trial of a DNA Vaccine Encoding Prostatic Acid Phosphatase (pTVG-HP [MVI-816]) in Patients With Progressive, Nonmetastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 20;37(36):3507–3517.

Fazit: The DNA vaccine (pTVG-HP) treatment did not demonstrate an overall increase in 2-year metastasis-free survival in patients with castration-sensitive prostate cancer, with the possible exception of a subgroup with rapidly progressive disease. Prespecified 18F-NaF PET/CT imaging conducted in a subset of patients suggests that vaccination had detectable effects on micrometastatic bone disease. Additional trials using pTVG-HP in combination with PD-1 blockade are under way.

Schwerpunkt: Surgery – Genitourinary

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

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)