

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt**

**Renale Funktionsstörungen bei HIV-Infektion
in Abhängigkeit von der antiretroviralen Medikation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Clausen, Jasmin

aus Herne

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerardus Gabriëls

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo W. Husstedt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2013

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Renale Funktionsstörungen bei HIV-Infektion
in Abhängigkeit von der antiretroviralen Medikation

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Medizinischen Klinik und Poliklinik D des Universitätsklinikums
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter der Anleitung von:

Herrn Prof. Dr. med. G. Gabriëls

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Name: Clausen, Jasmin

Lüdinghausen, den 27.02.13

Unterschrift

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt
Referent: Prof. Dr. med. G. Gabriëls
Koreferent: Prof. Dr. med. I. W. Husstedt

ZUSAMMENFASSUNG

Renale Funktionsstörungen bei HIV Infektion
in Abhängigkeit von der antiretroviralen Medikation
Jasmin Clausen

Seit Beginn der HIV Epidemie wurde eine Nierenfunktionsstörung bei HIV-Infekt als bedeutsame Komplikation wahrgenommen. Auch bei HIV-Infizierten gelten Nierenfunktionsstörungen zunehmend als wesentlicher Risikofaktor für Morbidität und Mortalität. Daher wurden für diese Arbeit Faktoren mit Relevanz für die Nierenfunktion bei HIV-Infektion gesucht.

Methode: Für diese retrospektive Arbeit wurde in einer Kohorte von 356 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren die Entwicklung von renalen Funktionsstörungen in Abhängigkeit von CD4+-Zellzahlen, Viruslast und Art der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) kontrolliert. Aus vier Wirkstoffklassen wurden sechs Substanzen untersucht: PI: Indinavir und Atazanavir; NNRTI: Nevirapin und Efavirenz; NRTI: Tenofovir und Combivir (Zidovudin plus Lamivudin). Die Bedeutung von Alter, Geschlecht, HIV-Risikocharakteristika und Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde überprüft.

Ergebnisse: Anhand der Viruslasten und CD4+-Zellzahlen wurde für die untersuchte Kohorte eine nur geringe Progredienz der HIV-Infektion dokumentiert. Je später der Zeitraum der Erstdiagnose der HIV-Infektion, desto höher die CD4-Zellzahl und desto niedriger die Viruslasten gegen Ende der Beobachtung.

Die Entwicklung der GFR nach Diagnose der HIV-Infektion ist abhängig vom Kalenderjahr der Erstdiagnose. Die für diese Arbeit untersuchten Frauen waren signifikant jünger und hatten signifikant geringere mittlere glomeruläre Filtrationsraten als die für diese Arbeit untersuchten Männer. Bei 13,2% der für diese Arbeit untersuchten Patienten wurde eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium I bis III) nachgewiesen. Bei Männern ist die Höhe der GFR in unterschiedlichen HIV-Risikogruppen verschieden: Die beste GFR zeigte die Gruppe der Hämophilen. Allerdings glichen sich die mittleren glomerulären Filtrationsraten der verschiedenen HIV-Risikogruppen im Lauf der 10 Jahre der Beobachtung an.

In der für diese Arbeit untersuchten Kohorte wurden weniger sowie geringer ausgeprägte Nebenwirkungen der HAART dokumentiert, als bisher publiziert. GFR-Verluste korrelierten mit steigendem Alter und langer Dauer der HAART.

Schlussfolgerung: Das Geschlecht des Patienten, die Risikokonstellation für den Erwerb einer HIV-Infektion, das Kalenderjahr der Erstdiagnose und die Qualität der Betreuung des Patienten (z.B. Verbesserung des Immunstatus bei HIV-Infektion unter HAART und die Art der antiretroviralen Substanzen) sind für die Entwicklung der Nierenfunktion von Bedeutung.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2013

**Für meine Eltern
Aïda und Klaus Clausen**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1.0 Einleitung	1
1.1 Stand der Wissenschaft	2
1.1.1 Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)	2
1.1.2 Erkrankungsverlauf von der HIV- Infektion bis zum Vollbild AIDS	2
1.1.3 Nierenfunktionseinschränkung durch HIV-Infekt-assoziierte Bedingungen	3
1.1.4 Die Glomerulonephritis (GN)	4
1.1.5 Die fokal-segmental-sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS)	5
1.1.6 Die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)	6
1.1.7 Das sekundäre Fanconi-Syndrom	6
1.1.8 Die Diagnose und das Behandlungsmanagement bei Nierenfunktionseinschränkung unter HIV-Infektion	7
1.2 Antiretrovirale Wirkstoffklassen	9
1.2.1 Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	9
1.2.2 Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	11
1.2.3 Protease-Inhibitoren (PI)	12
1.2.4 Fusions-Inhibitor (FI)	13
1.2.5 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	13
1.2.6 Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit Nierenerkrankung	13
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	14
2.0 Material und Methode	15
2.1 Patienten und Patientenkollektiv	15
2.2 Untersuchte Parameter	17
2.3 Interpolation der Werte für fixe Zeitpunkte	17
2.4 Statistische Methoden	18

3.0 Ergebnisse	19
3.1 Anzahl der Untersuchungstermine	19
3.2 Alter und Geschlecht der Patienten	20
3.3 HIV-Risikokonstellation	21
3.4 HIV-Status: CDC-Klassifikation	21
3.4.1 CD4 Lymphozyten im Gruppenvergleich	23
3.4.2 Viruslast	24
3.4.3 Viruslast in Abhängigkeit von den Diagnosezeiträumen	25
3.5 Glomeruläre Filtrationsrate	26
3.5.1 GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose	27
3.5.2 GFR in Abhängigkeit vom Geschlecht	29
3.5.3 GFR in Abhängigkeit von der Altersverteilung	30
3.5.4 GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der HIV-Risikokonstellation bei männlichen Patienten	32
3.5.5 GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der HIV-Risikokonstellation bei weiblichen Patienten	34
3.6 Bedeutung der antiretroviralen Medikation für die GFR	35
3.6.1 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Indinavir (Protease Inhibitor)	38
3.6.2 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Atazanavir (Protease Inhibitor)	40
3.6.3 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Nevirapin (Nicht-Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)	42
3.6.4 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Efavirenz (Nicht-Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)	44
3.6.5 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Tenofovir (Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)	46
3.6.6 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Combivir (Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)	48

4.0 Diskussion	50
4.1 Einführung	50
4.1.1 Ziel der Untersuchung	50
4.1.2 Surrogatmarker der HIV-Infektion (CDC-Klassifikation, CD4+-Zellzahl, Viruslasten)	50
4.1.3 Entwicklung der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Zeitraum der Diagnose der HIV-Infektion	52
4.1.4 Nierenfunktionseinschränkungen in der Gesamtpopulation im Vergleich zu HIV-Infizierten	52
4.1.5 Einfluss der mitochondrialen Toxizität der HAART auf die Nierenfunktion	54
4.1.6 Einfluss des Geschlechtes auf die GFR	54
4.1.7 Einfluss des Lebensalters auf die GFR	55
4.1.8 Einfluss der HIV-Risikokonstellation auf die GFR	55
4.1.9 Einfluss der CD4+-Zellzahlen und der Viruslasten auf die GFR	56
4.2. Einfluss der hoch-aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf GFR und Viruslast	56
4.2.1 Einfluss von Indinavir (PI) auf GFR und Viruslast	57
4.2.2 Einfluss von Atazanavir (PI) auf GFR und Viruslast	58
4.2.3 Einfluss von NNRTIs auf GFR und Viruslast	58
4.2.4 Einfluss von Tenofovir (NRTI) auf GFR und Viruslast	59
4.2.5 Einfluss von Combivir (3TC + AZT) (NRTI) auf GFR und Viruslast	59
5.0 Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte dieser Arbeit	61
5.1 Status der HIV-Infektion in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte	61
5.2 Nierenfunktion	61
5.3 Schlussfolgerung	61
6.0 Literatur	62
Danksagung	IV
Lebenslauf	V

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AKIN	Acute Kidney Injury Network
CDC	Center of Disease Control and Prevention (HIV-Klassifikation)
CKD	Chronic Kidney Disease
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HAART	Hoch Aktive Anti Retrovirale Therapie
Hämo/Trans	Hämophilie/Empfänger von Bluttransfusionen und Blutprodukten
HET	Heterosexuelle Kontakte (ausgenommen Patienten aus HP-Ländern)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HIV-AN	HIV-assoziierte Nephropathie
HPL	Personen aus Hochprävalenzländern
IVDA	intravenöse Drogenabhängige
k.A.	Keine Angaben/ Sonstige
MDRD	Modification of Diet in renal Disease
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
OI	Opportunistischen Infektionen
PI	Protease Inhibitoren
PPI	Prä-und perinatale Infektion
RKI	Robert Koch Institut
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis	Seite
<i>Abbildung 1. Robert-Koch-Institut 2011. HIV-Neuinfektionen von 2001 bis 2011</i>	1
<i>Abbildung 2. Häufigkeit der Datenerhebung pro Patient</i>	19
<i>Abbildung 3. Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose</i>	20
<i>Abbildung 4. Zahl der CD4-positiven Lymphozyten</i>	22
<i>Abbildung 5. Anzahl der CD4+-positiven Lymphozyten unterteilt in drei Erstdiagnosezeiträume.</i>	24
<i>Abbildung 6. Viruslast in Abhängigkeit von der Erstdiagnose.</i>	25
<i>Abbildung 7. Viruslast unterteilt in drei Erstdiagnosezeiträume.</i>	26
<i>Abbildung 8. GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der Erstdiagnose.</i>	27
<i>Abbildung 9. Verlauf der GFR unterteilt in drei Erstdiagnosezeiträume.</i>	28
<i>Abbildung 10. Verlauf der GFR in den Jahren 2000, 2001 und 2002.</i>	29
<i>Abbildung 11. Verlauf der GFR in Abhängigkeit vom Geschlecht.</i>	30
<i>Abbildung 12. Verlauf der GFR unterteilt in fünf definierte Altersstufen.</i>	32
<i>Abbildung 13. Verlauf der GFR unterteilt in fünf HIV-Risikogruppen bei männlichen Patienten.</i>	33
<i>Abbildung 14. Verlauf der GFR unterteilt in drei HIV-Risikogruppen bei weiblichen Patienten.</i>	35
<i>Abbildung 15. Absolute und relative Häufigkeit der Verordnung antiretroviraler Substanzen.</i>	36
<i>Abbildung 16. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Indinavir, ohne Indinavir und ohne jegliche HAART.</i>	39
<i>Abbildung 17. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Atazanavir, ohne Atazanavir und ohne jegliche HAART</i>	41
<i>Abbildung 18.. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Nevirapin, ohne Nevirapin und ohne jegliche HAART.</i>	43
<i>Abbildung 19.. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Efavirenz, ohne Efavirenz und ohne jegliche HAART.</i>	45
<i>Abbildung 20.. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Tenofovir, ohne Tenofovir und ohne jegliche HAART</i>	47
<i>Abbildung 21. Verlauf der GFR und der Viruslasten nach Erstdiagnose unter Combivir, ohne Combivir und ohne jegliche HAART.</i>	49

Tabellenverzeichnis

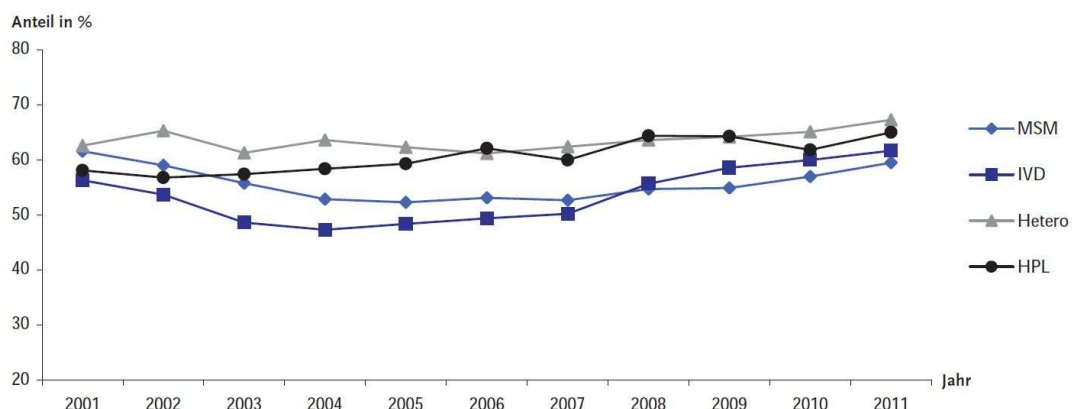
Seite

Tabelle 1: <i>Stadieneinteilung der CKD.</i>	3
Tabelle 2: <i>Altersabhängige Mittelwerte der berechneten eGFR.</i>	7
Tabelle 3: <i>AKIN Klassifikation der akuten Nierenschädigungen.</i>	8
Tabelle 4: <i>Alter und Geschlecht sowie GFR bei Erstdiagnose.</i>	20
Tabelle 5: <i>HIV-Risikokonstellation. Anzahl und Prozentsatz aller Patienten.</i>	21
Tabelle 6: <i>CDC- Klassifikation bei Erstuntersuchung. Anzahl und Prozentsatz aller Patienten.</i>	22
Tabelle 7: <i>CD4+-Zellzahlen bei Erstdiagnose und nach Ende der Beobachtung für drei Gruppen.</i>	23
Tabelle 8: <i>GFR für fünf Altersstufen zu Beginn, gegen Ende der Untersuchung und gemittelt, sowie mittlere GFR.</i>	31
Tabelle 9: <i>Verteilung der Patienten nach Kriterien der CKD-Stadieneinteilung und gemittelte GFR.</i>	31
Tabelle 10: <i>Mittlere GFR für fünf HIV-Risikogruppen bei männlichen Patienten.</i>	33
Tabelle 11: <i>Mittlere GFR für drei HIV-Risikogruppen bei weiblichen Patienten.</i>	34
Tabelle 12: <i>Antiretrovirale Substanzen und prozentualer Anteiligkeit der Verordnung in der Patientenkohorte.</i>	35
Tabelle 13: <i>Antiretrovirale Medikamente. Gruppenzugehörigkeit, Substanzen, Handelsname, Einführungsjahr in den deutschen Handel, Anzahl der Patienten.</i>	37
Tabelle 14: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Indinavir, ohne Indinavir und ohne jegliche HAART.</i>	38
Tabelle 15: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Atazanavir, ohne Atazanavir und ohne jegliche HAART.</i>	40
Tabelle 16: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Nevirapin, ohne Nevirapin und ohne jegliche HAART.</i>	42
Tabelle 17: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Efavirenz, ohne Efavirenz und ohne jegliche HAART.</i>	44
Tabelle 18: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Tenofovir, ohne Tenofovir und ohne jegliche HAART.</i>	46
Tabelle 19: <i>Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter Combivir, ohne Combivir und ohne jegliche HAART.</i>	48

1.0 Einleitung

Weltweit schätzte die WHO die Anzahl der 2011 mit HIV lebenden Infizierten auf etwa 33,8 Millionen Menschen. An AIDS sind bis Anfang 2011 etwa 2 Millionen Menschen verstorben [87]. Der Anteil der HIV-Infizierten liegt in der Weltbevölkerung durchschnittlich bei etwa 1% der 15- bis 49-Jährigen. 75% (entspricht ca. 28.000.000 Menschen) aller HIV-positiven Menschen leben in Ländern südlich der Sahara [75]. Die Entwicklung der HIV-Epidemie in Deutschland im Jahr 2011 zeigt anhand der Meldezahlen an das Robert-Koch Institut einen geringen Anstieg der HIV-Neudiagnosen bei der Gruppe der homosexuellen Männer (MSM) gegenüber den Vorjahren (Abb1). Bei Personen mit Angabe eines heterosexuellen Infektionsrisikos (Hetero) stiegen die Meldezahlen dezent an. Ein ausgeprägter Anstieg ließ sich bei Drogenkonsumenten feststellen (IVDA). Auch die Zahlen bei Migranten aus Hochprävalenzgebieten wie der Subsahararegion stiegen wie auch bei Patienten aus osteuropäischen Staaten (HPL) (Abb1, S.1) [75].

Anzahl der HIV-Erstdiagnosen in den vier wichtigsten Betroffenenengruppen nach Diagnosejahr 2001-2011 in Deutschland



Anteil der Diagnosen nach Diagnosezeiträumen der vier Betroffenenengruppen in % im Zeitverlauf in Jahren von 2001-2011; RKI 201; MSM: homosexuelle Kontakte; IVD: intravenöser Drogenabusus; Hetero: heterosexuelle Kontakte; HPL: Patienten aus Gebieten mit hoher Prävalenz oder Infekt über Kontakte zu Menschen aus HPL

Abbildung 1. Robert-Koch-Institut 2011. HIV-Neuinfektionen (in %) von 2001 bis 2011[75].

1.1 Stand der Wissenschaft

1.1.1 Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)

1981 wurde eine von der amerikanischen Seuchenbehörde beschriebene schwere Immunschwäche bei zuvor gesunden homosexuellen Männern festgestellt, wobei diese Patienten an Pneumocystis Carinii Pneumonien sowie Kaposisarkomen erkrankten [12]. Nach der Entdeckung des HIV-1 wurde 1986, das vorwiegend auf dem afrikanischen Kontinent vorkommende, nah verwandte HIV-2 beschrieben, wobei die Infektion klinisch in beiden Fällen gleichermaßen verläuft [10]. Das HI-Virus ist ein Retrovirus (Reverse Transkriptase Onkoviren) und gehört der Subfamilie der Lentiviren an. HIV-1 und HIV-2 weisen zahlreiche Subtypen auf, wobei in Deutschland, bzw. Westeuropa/Nordamerika der Subtyp B des HI-1 Virus überwiegt [60].

1.1.2 Erkrankungsverlauf von der HIV-Infektion bis zum Vollbild AIDS

Die HIV-Infektion verläuft chronisch und in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten im Allgemeinen bis zum Vollbild AIDS, welches als Stadium C der CDC-Klassifikation charakterisiert ist und mit einer CD4+-Zellzahl von $<200/\mu\text{l}$ sowie mit dem Auftreten opportunistischer Infektionen einhergeht und/oder Tumoren [10]. Das Center for Disease Control (CDC) definierte 1982 die opportunistischen Erkrankungen [12]. Die HIV-Erkrankung wurde in drei klinische Kategorien eingeteilt. A, B und C entsprechen Symptomkomplexen: A: Asymptomatische Latenzphase einschließlich akuter HIV-Infektion und persistierender generalisierter Lymphadenopathie. B: Krankheitssymptome oder Erkrankung, die häufig HIV-assoziiert sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen, die aber nicht in die Aids-Definierende Kategorie C fallen. C: Vorliegen mindestens einer opportunistischen Erkrankung oder bestimmter maligner Tumoren die zur Klassifikation AIDS führt (Opportunistische Infektionen definiert nach CDC-Klassifikation) [11]. Die drei Kategorien orientieren sich an der absoluten

Zellzahl der CD4+-Lymphozyten/ μl . Kategorie 1: über 500 CD4+-Lymphozyten abs/ μl ; Kategorie 2: 200 bis 499 CD4+-Lymphozyten abs/ μl und Kategorie 3: unter 200 CD4+-Lymphozyten abs/ μl [53]. Klinisch gleicht die akute HIV-Infektion mit Fieber, Lymphknotenschwellung und Hautexanthem einem grippeähnlichen Krankheitsbild [60]. Ca. 50% der betroffenen Patienten zeigen in der akuten Phase keine Symptomatik [39]. Mit fortschreitendem Immundefekt, dem Absinken der CD4+-Zellen auf $<200\mu\text{l}$, dem Anstieg der Viruslast und dem Zerfall der Lymphknotenarchitektur wird das Spätstadium der HIV-Infektion eingeleitet und führt durch Auftreten von opportunistischen Infektionen (OI) ohne geeignete Medikation in das AIDS-Stadium [53]. Bis Mitte 1996, vor Einsatz der HAART, lag die mittlere Überlebenszeit eines HIV-positiven Patienten, welcher das AIDS-Stadium erreicht hatte, bei 1,5 bis 3 Jahren [81]. Von dem ersten Krankenhausbesuch an lag die mittlere Überlebenszeit nur noch bei 250 Tagen [81].

1.1.3 Nierenfunktionseinschränkung durch HIV-Infekt-assoziierte Bedingungen

Auslöser einer Nierenfunktionseinschränkung bei HIV-Infektion können virusbedingte sowie bakterielle Infektionen, aber auch Medikamententoxizitäten sein [6,18]. Infektionen können primär oder sekundär über eine Immunreaktion zu einer Glomerulonephritis führen. Die Einteilung einer Niereninsuffizienz erfolgt in fünf Schweregrade (GFR in $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) (Tab. 1, S. 3) [48]:

Tabelle 1: Stadieneinteilung der CKD.

CKD Stadium	Charakteristik	GFR ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)
1	Nierenschädigung mit normaler GFR	≥ 90
2	Nierenschädigung mit leicht reduzierter GFR	60-89
3	Nierenschädigung mit mäßig erniedrigter GFR	30-59
4	Nierenschädigung mit stark erniedrigter GFR	15-29
5	Nierenversagen	<15

GFR in $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

K/DOQI 2002

Während 10 bis 30% der HIV-infizierten Patienten eine Mikroalbuminurie bzw. eine Proteinurie aufweisen [79], variiert die Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung (definiert als $[eGFR] < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) in den untersuchten Populationen zwischen 2,4 bis 10% [29,79].

HIV-infizierte Patienten, welche sich in ambulanter Therapie befinden, haben im Vergleich zur Gesamtpopulation ein erhöhtes Risiko an einem akuten Nierenversagen (AKI: acute kidney injury) zu erkranken (Inzidenz von 5.9% jährlich) [28]. Liegt ein AKI bei HIV-Infektion vor, wurde bei 38% eine Retentionsazothämie, bei 20% eine akute tubuläre Nekrose und bei 15% ein Medikamenten-Induziertes Nierenversagen diagnostiziert [28]. Stationär betreute Patienten, welche eine akute Niereninsuffizienz entwickelten, zeigten akute tubuläre Nekrosen, akute interstitielle Nephritiden, Harnleiterobstruktionen und medikamentös induzierte Nephrotoxizitäten. In Fallstudien zeigten HIV-infizierte Patienten eine akute interstitielle Nephritis bedingt durch den Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR), Sulfonamiden und antiretroviralen Medikamenten [69].

1.1.4 Die Glomerulonephritis (GN)

Glomerulonephritiden können nach klinischen und pathologischen Kriterien eingeteilt werden. Klinisch sind asymptomatische, rapid progrediente und chronische Glomerulonephritiden zu unterscheiden. Pathogenetisch unterscheidet man Glomerulonephritiden ohne und mit Immunkomplexablagerungen, sowie diejenigen, welche Antikörper gegen die eigene glomeruläre Basalmembran bilden [66].

Eine asymptomatische GN kann bei einer Proteinurie $< 3 \text{ g/Tag}$ oder/ und einer Mikrohämaturie vorliegen. Die rapid progrediente GN zeigt sich mit Hämaturie, Proteinurie $< 3 \text{ g/Tag}$, schneller Abnahme der GFR bzw. schnellem Anstieg des Serumkreatinins. Beim Vorliegen von Ödemen, Proteinurie $> 3 \text{ g/Tag}$, Hypoalbuminurie $< 3 \text{ g/dl}$ und Hypercholesterinämie kann trotz normaler Entgiftungsfunktion der Nieren ein nephrotisches Syndrom auftreten. Ursächlich für das Auftreten eines nephrotischen Syndroms sind im Wesentlichen drei

primär glomeruläre Erkrankungen zu nennen; die Minimal Change GN, die membranöse GN und fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS). Das nephrotische Syndrom kann ebenfalls im Rahmen einer Systemerkrankung auftreten wie z.B. Diabetes mellitus, Amyloidose, Lupusnephritis. Die chronische Glomerulonephritis kann zu eingeschränkter Nierenfunktion, Hypertonie, Proteinurie und zu Reduktion des Parenchyms der Nieren führen. Nach pathogenetischen Gesichtspunkten ist eine Einteilung in immunologisch bedingte Glomerulopathien und nicht-immunologisch bedingte Glomerulopathien möglich. Liegt eine GN ohne Immunkomplexablagerungen (z.B. Minimal Change GN und FSGS) vor, zeigt sich dies klinisch durch eine Proteinurie mit nephrotischem Syndrom. Immunkomplexablagerungen können in drei Regionen des glomerulären Filterapparates vorliegen, wodurch klinisch unterschiedliche Symptome entstehen:

1. Subepitheliale Immunkomplexablagerungen (d.h. Ablagerungen unterhalb der Podozyten) z.B. bei der membranösen GN (Nephrotisches Syndrom).
2. Im Mesangium oder subendothelial auftretende Immunkomplexablagerungen z.B. bei der IGA-Nephritis zeigen sich klinisch überwiegend durch eine Hämaturie, dem nephritischen Syndrom.
3. Richten sich Autoantikörper gegen die glomeruläre Basalmembran, kann es zu einer Rapid Progredienten GN mit Hämaturie, Proteinurie unter 3g/Tag und raschem Absinken der GFR kommen [48].

Bei Proteinurie sollte eine Blutdruckeinstellung von <130/80mm Hg bzw. <120/80mm Hg erreicht werden. Zur Hemmung der Progression tragen Blutdrucksenkung in den optimalen Bereich, Senkung des glomerulären Druckes durch ACE-Hemmstoffe und AT-1 Rezeptor Blocker, Lipidspiegelsenkung mittels HMG-CoA Reduktasehemmstoffen und Nikotinabstinenz bei [48].

1.1.5 Die fokale-segmental-sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS)

Die fokale-segmental-sklerosierende Glomerulosklerose betrifft nur einen Teil der Glomerula, und zwar herdförmig. Die Kapillarschlingen der betroffenen Glomerula sind nicht global, sondern nur segmental betroffen. Unterschieden

wird eine primäre von einer sekundären FSGS (z.B. die HIV-assoziierte FSGS) [36]. In etwa 75% der HIV-Fälle mit Nierenbeteiligung liegt eine fokal-segmental-sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS) vor [66].

1.1.6 Die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die HIV-assoziierte Nephropathie ist histopathologisch eine Form der FSGS und wird überwiegend bei Afroamerikanern beobachtet in Form eines rapiden Nierenfunktionsverlustes [59,80]. Die HIVAN ist als HIV-assoziiertes Symptom Kategorie „B“ der HIV-Infektion und damit laut der Deutsch-Österreichische Leitlinie mit ART zu behandeln [23]. Risikofaktoren sind neben der genetischen Prädisposition (80-85% der männlichen Afroamerikaner, welche mit HIV infiziert sind, zeigen eine HIVAN), das männliche Geschlecht und der Drogenabusus [85]. Bei Auftreten einer HIVAN haben die betroffenen Patienten einen schlechten Immunstatus <100 CD4+-Zellen/ μ l mit einer klinisch imponierenden nephrotischen Proteinurie $>3,5$ g/Tag, wobei auch eine geringere Proteinurie möglich ist. Verläuft die HIVAN progredient, kann dies innerhalb weniger Monate zur Dialysepflicht führen [80]. Der Blutdruck ist normoton oder leicht erhöht. Sonographisch imponieren die Nieren normalgroß. Trotz Hämodialyse beträgt die Mortalität innerhalb eines Jahres etwa 50%, unter antiretroviraler Therapie noch 30% [86]. Von einer frühzeitigen HAART verspricht man sich eine Protektion in Hinsicht auf Vernarbung der Glomeruli durch die Grunderkrankung (HIVAN) [8]. Die HIVAN ist unabhängig von der CD4+-Zellzahl und der Viruslast behandlungsbedürftig. Es sollte laut Leitlinie der Deutsch-Österreichische Leitlinie zur ART bei Auswahl des antiretroviralen Therapieregimes auf eine Dosisanpassung der Substanzen hinsichtlich einer Nierenfunktionseinschränkung geachtet und ein ACE-Hemmer verordnet werden [86]. Der Einsatz von Steroiden ist in Europa umstritten, wird jedoch in den USA besonders bei lupusähnlichem Verlauf der HIVAN neben der Einleitung der HAART empfohlen [36].

1.1.7 Das sekundäre Fanconi-Syndrom

Das Fanconi-Syndrom beschreibt eine Transportstörung des Tubulussystems [86]. Die Transportstörung des Tubulussystems kann gegebenenfalls auf antiretrovirale Medikamente wie Zidovovir und Tenofovir zurückgeführt werden [33]. Es handelt sich dann um ein sekundär medikamentös induziertes Fanconi-Syndrom [26]. Hierbei kommt es zu einer Funktionsstörung des Tubulussystems ohne Beeinträchtigung oder Minderung der Glomerulären Filtrationsrate. Es zeigt sich eine erhöhte Ausscheidung von Phosphat, Aminosäuren und Glucose im Urin und eine Verminderung von Phosphat im Serum. Der Verlust von Phosphat, Glucose, Natrium, Bikarbonat, Aminosäuren und weiteren organischen bzw. anorganischen Substanzen sowie Wasser zeigt sich klinisch durch vermehrtes Wasserlassen, Durst und Müdigkeit [9]. In Fallberichten wurden im Zusammenhang mit HAART außer einer proximalen Tubulusdysfunktion mit sekundärem Fanconi-Syndrom auch ein Diabetes insipidus unter der HAART beschrieben [26]. Tenofovir kann wie zahlreiche NRTIs eine mitochondriale Schädigung des Tubulus mit folgendem Fanconi-Syndrom hervorrufen [55,71,77]. Auch ohne Beeinträchtigung der GFR kann der Verlust von Aminosäuren, Phosphat, Glukose und Bikarbonat zu Polyurie und sekundären Symptomen führen [49]. Ein sorgfältiges Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie und Serum-Phosphat ist bei der Kontrolle und Auswahl der jeweiligen Therapie anzuraten [28,32].

1.1.8 Die Diagnose und das Behandlungsmanagement bei Nierenfunktionseinschränkung unter HIV-Infekt

Die frühzeitige Diagnose einer Nierenbeteiligung bei HIV-infizierten Patienten ist die beste Prävention eines langfristigen Nierenschadens und ermöglicht die Auswahl einer geeigneten bzw. der effizientesten Therapie.

Coresh et al. (Tab. 2, S. 8) zeigten anhand einer Studie an nicht HIV-infizierten Probanden, welche errechneten GFR-Mittelwerte in Bezug auf die Altersstruktur aufgeteilt in sechs Altersstufen in der Normalbevölkerung (NB) anzunehmen sind [20].

Tabelle 2: Altersabhängige Mittelwerte der berechneten eGFR.

Altersabhängige Mittelwerte der berechneten eGFR	
Alter (Jahre)	mittlere eGFR (ml/min/1,73m ²)
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70+	75

Berechnete eGFR in ml/min/1.73m² für sechs Altersstufen in der Normalbevölkerung (NB) nach Coresh et al. [20].

Wird die Diagnose AKI (acute kidney injury) bzw. akute Niereninsuffizienz anhand des Serumkreatinins (SCr) und der berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) gestellt, setzt das eine konstante Kreatininclearance voraus [67]. Das AKI Netzwerk (AKIN) hat Diagnostikkriterien entwickelt, um das Auffinden bzw. das Erkennen und die Therapie des Krankheitsbildes einer AKI zu erleichtern [63].

Definition und Staging der akuten Niereninsuffizienz:

Entwickelt sich ein Absolutanstieg des Serumkreatinins von $\geq 0,3$ mg/dl, bzw. ein prozentualer Anstieg des Serumkreatinins auf $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und/oder ein Absinken der Urinmenge auf $< 0,5$ ml/kg/h innerhalb von > 6 h, spricht man von einer akuten Niereninsuffizienz (AKI: acute Kidney injury) [63].

Tabelle 3 (S. 8) zeigt die Stadien der akuten Nierenschädigungen (AKI) mit Serum-Kreatinin Anstieg und Urin-Output [63.]

Tabelle 3: AKIN Klassifikation der akuten Nierenschädigungen (AKI) [63].

AKI Stadium	Serum-Kreatinin-Kriterien	Urin-Output-Kriterien
Stadium I	Anstieg des Serum-Krea $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg auf $\geq 150-200\%$ des Ausgangswertes	Absinken $< 0,5$ ml/kg/h für länger als 6h
Stadium II	Anstieg des S-Krea $> 200\%$ des Ausgangswertes	Absinken $< 0,5$ ml/kg/h für länger als 12h
Stadium III	Anstieg des S-Krea auf $> 300\%$ des Ausgangswertes (oder Anstieg des S-Krea auf $\geq 4,0$ mg/dl mit akutem Anstieg auf $\geq 0,5$ mg/dl)	Absinken $< 0,3$ ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12h

Metha RL et al., Crit Care, 2007

Die Infectious Diseases Society of America haben Richtlinien zur zeitnahen Diagnosesicherung einer CKD (chronic kidney disease) bei HIV-infizierten Personen herausgegeben [35]. Die Bestimmung der GFR basiert mit den verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten auf dem Serumkreatininwert. Die beiden gängigsten Methoden zur Berechnung der GFR sind die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Formel) [57] und die Cockcroft-Gault-Formel [19]. Die vereinfachte MDRD-Formel wird mit vier Variablen berechnet [57].

Patienten mit Diabetes mellitus oder Vorschädigung der Nieren unterliegen einem hohen Risiko für Nierenfunktionsstörungen wenn sie langfristig mit einer HAART-Therapie behandelt werden [14]. Eine Umstellung zur Vermeidung von Tubulusschäden und/oder eines metabolischen Syndroms, der Verzicht auf Nikotin, eine adäquate Blutdrucksenkung, die konsequente Einstellung eines Diabetes mellitus wirken sich günstig auf den Erhalt der Nierenfunktion aus [25].

1.2 Antiretrovirale Wirkstoffklassen

Zurzeit werden folgende Wirkstoffklassen als Teil der HAART eingesetzt: Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NRTI), Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI), Integrase-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren (FI) und CCR5-Inhibitoren [23].

1.2.1 Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Das Enzym Reverse Transkriptase des HI-Virus translatiert das virale RNA-Genom in doppelsträngige DNA. Durch die Gabe von NRTI kann der Aufbau der Doppelstrangbindung der HI-Virus-DNA nicht erfolgen. Hierbei konkurrieren die Wirkstoffe Zidovudin (Azidothymidin, AZT) und Stavudin (d4T) mit dem DNA-Baustein Thymidin und Lamivudin (3TC) mit Cytidin [3,76]. Eine Kombination von Analoga mit gleichem Ansatzpunkt (etwa AZT und d4T) ist nicht sinnvoll [3,76]. Als Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Völlegefühl oder Übelkeit, Erbrechen und

Diarrhöen sowie Müdigkeit auftreten [2]. Bei mehrjähriger NRTI Medikation kann es zu Laktatazidose, Myopathie, Schädigung peripherer Nerven und Pankreatitiden kommen. Ein Lipodystrophiesyndrom kann bei längerer Einnahme von NRTIs auftreten [62]. Diese Nebenwirkungen sind eine Folge der mitochondrialen Toxizität [81]. Es besteht für die aktiven Metaboliten eine Hemmhierarchie für die nachfolgenden Substanzen, wobei d4T eine stärker toxische Wirkung auf die Mitochondrien hat als Abacavir [77]. NRTIs werden unverändert in die Zelle aufgenommen und dort durch Phosphorylierung aktiviert [77]. Durch den Einbau von NRTI anstelle der Nucleoside kommt es zu Stoffwechselstörungen und zur Degeneration der Mitochondrien [77]. Bei Risikofaktoren wie eingeschränkter Nierenfunktion, verminderter Ausscheidung der Substanz bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate, gleichzeitiger Gabe nephrotoxischer Substanzen, geringem Körpergewicht und Einsatz von Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) sollten die Nierenfunktionsparameter und der Urinbefund kontrolliert werden [56]. Eine Nephrotoxizität kann ohne die vorher genannten Faktoren auftreten [88]. Die vom Hersteller empfohlene Verlängerung des Dosierungsintervalls bezieht sich auf die individuelle Kreatininclearance. Vermieden werden sollte die gleichzeitige Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin oder Interleukin-2. Nach Absetzen der HAART-Medikamente erfolgt in der Regel eine Restitutio ad integrum [65,68].

Tenofovir ist ein NRTI, welcher als Nucleotidanalogen als first-line Medikament bei therapie-naiven HIV-Infizierten eingesetzt wird. Patienten zeigen unter TDF-Therapie akute und chronische renale Schädigungen. Tenofovir tritt mittels Transporter Protein-1 (OAT1) in die proximalen Tubuluszellen ein [16] und wird ausgeschieden via des MRP4 Proteins (multi-drug-resistance-protein 4) [73]. Unklar bleibt der Mechanismus, wodurch die Nierenschädigung unter TDF-Therapie eintritt. Möglicherweise stört TDF die Funktion der Mitochondrien [52]. Unter Tenofovir tritt häufig ein partielles oder vollständiges Fanconi-Syndrom auf, welches durch gleichzeitige Proteinurie, Glukosurie, Hypokalziämie, renale tubuläre Azidose und Phosphaturie charakterisiert ist [26,61,71]. Patienten

könnten mit einer durch Tenofovir induzierten nicht medikamentös behandelten Phosphaturie an schweren knöchernen Demineralisierungen und pathologischen Frakturen erkranken [24,70]. Tenofovir scheint ursächlich für die Entstehung eines Fanconi-Syndroms sowie einer akuten Niereninsuffizienz (AKI) zu sein, wobei klinische Langzeitstudien nur minimale Effekte in Hinblick auf die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zeigen [4,30,41]. In Vergleichsstudien mit Patienten, welche mit Tenofovir behandelt wurden und Patienten mit einer Alternativbehandlung ohne Tenofovir, konnte eine ähnlich sinkende mittlere eGFR bei beiden Gruppen festgestellt werden [4,41]. Aus Überwachungsstudien wurden gegensätzliche Ergebnisse ermittelt. Daten der Chelsea und Westminster HIV-Kohortenstudie zeigten keine Assoziation zwischen Tenofovirbehandlung und renaler Dysfunktion [47]. Dagegen wiesen mit Tenofovir behandelte Patienten aus der John Hopkins Clinical Kohortenstudie ein ausgeprägteres Absinken der Kreatininclearance über einen Zeitraum von drei Jahren gegenüber denjenigen Patienten auf, welche mit einer Alternativtherapie ohne Tenofovir behandelt wurden (-13,3 ml/min versus 7,5ml/min) [31].

1.2.2 Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Während NRTIs als „falsche“ Bausteine die Reverse Transkriptase hemmen, binden NNRTIs direkt an dieses Enzym, nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside [78]. Seit 2001 sind fünf NNRTIs im Handel: Nevirapin, Efavirenz, Eltravirin und Rilpivirin [85]. Die Verträglichkeit der NNRTI ist im Allgemeinen gut. Aufgrund ihrer hepatischen Metabolisierung (CYP450) sind diese Substanzen unabhängig von der Nierenfunktion einsetzbar. Als Einzelmedikation zeigen NNRTIs nur eine begrenzte Wirkung auf die Reduktion der Viruslast [78]. Unter Kombinationstherapie konnte eine Verbesserung des CD4+-Zellstatus sowie ein Absinken der Viruslast beschrieben werden [14]. Aufgrund der guten Verträglichkeit der NNRTI und der geringeren Anzahl der einzunehmenden Tablettenanzahlen werden die NNRTIs häufig den Protease-Inhibitoren vorgezogen [25].

1.2.3 Protease-Inhibitoren (PI)

Ist das HIV-Enzym Protease nicht in der Lage, das virale Makromolekül gag-pol-Polyprotein aufzuspalten, werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. Protease-Inhibitoren wurden derart modelliert, dass diese direkt im aktiven Zentrum der Protease binden können. Protease-Inhibitoren haben zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie beigetragen [22]. Bei der Langzeitbehandlung allerdings traten Lipodystrophie und Dyslipidämie auf [62]. Protease-Inhibitoren haben kurze Halbwertszeiten im Blutplasma. Nach acht Stunden ist die minimale Hemmkonzentration erreicht. Der Abbau der Protease-Inhibitoren geschieht in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem [22]. Der Proteaseinhibitor Ritonavir hemmt dieses Abbausystem. Um den Abbau zu verlangsamen und die Plasma-Halbwertszeit zu verlängern, wird Ritonavir gleichzeitig mit anderen PIs eingesetzt. Dies wird als „Booster“ bezeichnet [51]. Das Präparat Kaletra setzt sich aus dem Proteaseinhibitor Lopinavir kombiniert mit einer Boosterdosis Ritonavir zusammen. Dies führt zu einer ca. 100-fach höheren Plasma-Konzentration von Lopinavir. Ein früher häufig eingesetzter Proteaseinhibitor war Indinavir (IDV). Unter diesem Protease-Hemmer können medikamentenbedingte renale Nierenkomplikationen bei HIV-positiven Patienten auftreten [7]. In einer Dosierung von 2400 mg IDV/Tag reichen die Schäden von Kristallurie bis zu akuter Niereninsuffizienz [7,37]. Die individuelle Dosis sollte dem Body-Mass-Index angepasst werden. Bei ca. 25% der mit IDV behandelten Personen konnte eine asymptomatische persistierende Leukozyturie mit Nierenfunktionsverlust und ein Anstieg der Nierenretentionswerte festgestellt werden [37]. Durch Indinavir bedingte interstitielle Nierenerkrankungen, die bis zum Nierenfunktionsverlust führen können, zeigen sich durch eine sterile Leukozyturie [7]. Nach Absetzen von Indinavir kommt es oft zur Restitutio ad integrum [21]. Unter Atazanavir wurden Nephrolithiasitiden und interstitielle Nephritiden beobachtet [13,42].

1.2.4 Fusions-Inhibitor (FI)

Anfang 2003 wurde der erste Fusions-Inhibitor Enfuvritide (T-20) in den Handel eingeführt. T-20 bindet an das für die Fusion des Virus mit der Zellmembran der T-Helferzellen wichtige Transmembranprotein gp41 und blockiert so den Eintritt des Virus in die Zelle [17]. Es findet sich unter Einsatz von T-20 keine mitochondriale Toxizität und kein Lipodystrophiesyndrom [17]. Allerdings ist T-20 mit seinen 36 Aminosäuren ungeeignet für eine orale Einnahme. T-20 muss täglich subkutan gespritzt oder über eine Infusionspumpe verabreicht werden. Als Nebenwirkung treten häufig Reizungen der Haut an der Einstichstelle auf [5]. Zwei Studien, die eine optimierte HAART mit T-20 im Vergleich zu einer optimierten HAART ohne T-20 untersuchten, zeigte jedoch signifikant bessere Werte im T-20-Arm der Studie [17].

1.2.5 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

NNRTIs und PIs werden überwiegend hepatisch eliminiert und können aus diesem Grund in normaler Dosierung verabreicht werden. Eine Dosisanpassung sollte bei Niereninsuffizienz für die NRTIs erfolgen. Eine Ausnahmesituation ist bei gleichzeitiger Leberinsuffizienz gegeben [1]. Hier empfiehlt sich auf NRTIs oder auf T-20 (Fusionshemmer) umzusteigen [17]. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, gleichzeitiger Hepatitis-C und einer Kreatininclearance unter 50ml/min sollte wegen anhaltender Anämien auf Ribavirin verzichtet werden. Bei einer endogenen Kreatininclearance unter 30ml/min kann T-20 (Fusionshemmer) ohne Dosisreduktion eingesetzt werden [83].

1.2.6 Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit Nierenerkrankung

Ein individuelles Behandlungskonzept bei HIV-positiven Patienten sollte auf diagnostische Methoden, wie Risikoanamnese, regelmäßige Serumkreatininbestimmung, GFR bzw. MDRD Berechnungen [57], Urinsedimentuntersuchung, renaler Sonographie und Nierenbiopsie basieren. Neben Dosisanpassung einer HAART bei Nierenerkrankung und HIV-Infektion

sollte der Blutdruck, der Serumglukosewert und der Triglyzeridspiegel ermittelt werden [15]. Eine zeitnahe Einleitung der HAART bei Patienten mit einer HIVAN ist entsprechend der Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfehlenswert [23] auch ohne Beachtung der individuellen CD4+-Zellzahlen und der Viruslasten [38,59]. ART-Therapieprinzipien sind Hemmung der Virus-Replikation, Verminderung der Krankheitsprogression, weitgehende Wiederherstellung der zellulären Immunabwehr und Reduktion der aus chronischer Immunaktivierung resultierender Entzündungsprozesse [23]. Steroide und ACE-Hemmer sind partiell effektiv bei der Behandlung von HIV-positiven Patienten mit einer HIVAN [27,89].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Da auch bei HIV-Infizierten Nierenfunktionsstörungen zunehmend als wesentlicher Risikofaktor für Morbidität und Mortalität gelten, wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie an Daten von Patienten der HIV-Ambulanz der Medizinischen Klinik D des Universitätsklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster folgende Fragen bearbeitet:

Haben das Geschlecht des Patienten und die Risikokonstellation für den Erwerb einer HIV-Infektion einen Einfluss auf die Nierenfunktion?

Ist die Nierenfunktion abhängig von der Kompensation der Immunabwehr, welche abzulesen ist an Viruslast und CD4⁺-Lymphozyten-Zahlen?

Haben die in dieser Arbeit untersuchten antiretroviralen Substanzen Folgen für die Glomerulären Filtrationsraten und die Viruslasten bei HIV-Infektion?

2.0 Material und Methode

2.1 Patienten und Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Daten von 404 konsekutiven HIV-infizierten Patienten der HIV-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik D des Universitätsklinikums Münster (UKM) gesichtet, die in dieser Ambulanz in den Jahren von 1985 bis 2006 erstmals HIV-positiv getestet wurden. Ausgeschlossen wurden 48 Patienten, bei denen die Diagnose des HIV-Infektes mehr als ein Jahr vor der Erstuntersuchung in der HIV-Ambulanz des UKM gestellt wurde. Alle restlichen 356 Patienten befanden sich in regelmäßiger ambulanter Behandlung der HIV-Ambulanz des UKM.

Die Untersuchungsabstände variierten zwischen drei und sechs Monaten. Die Erstdiagnose lag beim ersten Untersuchungstermin weniger als ein Jahr zurück. Bei 190 Patienten wurde die Erstdiagnose mit dem ersten Untersuchungstermin gestellt, bei weiteren 166 Patienten lag die Erstdiagnose zwei Tage bis 11 Monate zurück (bei 75 weniger als einen Monat, bei 65 bis zu drei Monaten und bei den übrigen 26 zwischen vier und 11 Monaten).

Von den untersuchten Patienten wurden 2 bis 73 Datensätze mit maximal 141 Einzelparametern erfasst, wobei der Erfassungszeitraum zwischen einem Jahr bis 20 Jahren betrug.

Die renale Funktion wurde anhand der glomerulären Filtrationsrate, die Intensität des HIV-Infektes mittels Viruslast und Zahlen der CD4+-Lymphozyten dargestellt. Diese wurden wie folgt in Beziehung gesetzt. Die GFR wurde auf ihre Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, CKD-Stadieneinteilung, sowie bezüglich des jeweiligen HIV-Risikos bei männlichen und weiblichen Patienten untersucht.

Ebenso wurden die Zusammenhänge der GFR und der Viruslast mit der Einnahme von sechs ausgewählten antiretroviralen Medikamenten aus drei

Wirkstoffklassen aufgezeigt: Indinavir (PI), Atazanavir (PI), Nevirapin (NNRTI), Efavirenz (NNRTI), Tenofovir (NRTI) und Combivir (NRTI).

Zur besseren Übersicht wurden die Patienten nach Geschlecht, nach Alter und in Zeiträume der HIV-Erstdiagnose sowie nach Risikokonstellation gruppiert.

Anhand der Zeiträume der Erstdiagnosen wurden drei Gruppen gebildet:

Gruppe 1 (123 Patienten: 34,6% der Gesamtkohorte) Erstdiagnose 1985-1995

Gruppe 2 (118 Patienten: 33,1%) Erstdiagnose 1996-2000

Gruppe 3 (115 Patienten: 32,3%) Erstdiagnose 2001-2005.

Es wurden folgende Gruppen anhand von Altersstufen gebildet:

Altersgruppe 1: 14–25 Lebensjahre, (39 Patienten: 11,0 % der Gesamtkohorte)

Altersgruppe 2: 26–35 Lebensjahre, (141 Patienten: 39,6 %)

Altersgruppe 3: 36–45 Lebensjahre, (106 Patienten: 29,8 %)

Altersgruppe 4: 46–55 Lebensjahre, (55 Patienten: 15,4 %)

Altersgruppe 5: 56–70 Lebensjahre, (15 Patienten: 4,2 %).

Des Weiteren wurde die Einteilung in CKD-Stadien vorgenommen:

Altersgruppe 1: 14–25 Lebensjahre, (1 Patient: 0,3 % der Gesamtkohorte)

Altersgruppe 2: 26–35 Lebensjahre, (26 Patienten: 7,3 %)

Altersgruppe 3: 36–45 Lebensjahre, (8 Patienten: 2,2 %)

Altersgruppe 4: 46–55 Lebensjahre, (11 Patienten: 3,1 %)

Altersgruppe 5: 56–70 Lebensjahre, (1 Patient: 0,3%).

Die Kohorte wurde in folgende Gruppen der HIV-Risikokonstellationen aufgeteilt:

Risikogruppe 1: heterosexuelle Patienten (Het),

Risikogruppe 2: Patienten aus Hochprävalenzgebieten (HPG),

Risikogruppe 3: Patienten mit intravenösem Drogenkonsum (IVDA),

Risikogruppe 4: homosexuelle Männer (MSM)

Risikogruppe 5: Hämophilie Patienten (Häm).

Bei der Untersuchung des Einflusses der antiretroviralen Medikation wurden den nach glomerulären Filtrationsraten (GFR) und Viruslasten (VL) klassifizierten Gruppen mit antiretroviraler Therapie einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Definitionsmerkmal der Kontrollgruppe war, dass bei diesen Patienten keine antiretrovirale Medikation eingesetzt wurde. Innerhalb der

ersten sechs Monate stieg die Patientenzahl der Kontrollgruppe von 18 auf 29 Patienten an, da in dieser Arbeit definitionsgemäß das Zeitfenster für die Erstdiagnose des HIV-Infektes ein halbes Jahr betrug (S. 15).

Die Auswahl der zu untersuchenden Substanz erfolgte vor allem nach Häufigkeit der Verordnung im Patientenkollektiv: Aus der Gruppe der NRTIs wurden Lamivudin/Zidovudin und Tenofovir, aus der Gruppe der NNRTI wurden Nevirapin und Efavirenz und aus der Gruppe der PIs wurden Atazanavir und Indinavir näher betrachtet. Fusionshemmer wurden aufgrund der nur geringen Verordnungszahlen im Untersuchungszeitraum in dieser Arbeit nicht näher betrachtet.

2.2 Untersuchte Parameter

Die Patientenakten wurden auf folgende Daten untersucht: Demographische Daten, Infektionsrisiko und Modus der Infektion, Nominale Faktoren: Opportunistische Infektionen, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen. Serum- und Blutbildparameter der Nierenfunktion, der Nierenfolgeerkrankungen, Immunstatus, Urinparameter, CDC-Klassifikation, Medikation und Co-Medikation. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mittels modifizierter MDRD Formel berechnet [56]. Die Viruslast wurde semiparametrisch codiert, 0: >50 Kopien/ml, 1: 51-1000 Kopien/ml, 2: 1001-10 000 Kopien/ml, 3: <10 000 Kopien/ml.

2.3 Interpolation der Werte für fixe Zeitpunkte

Wegen der unterschiedlichen Zahl der Datensätze pro Patient und der unterschiedlichen Intervalle zwischen den einzelnen Vorstellungen in der Ambulanz, sowie der unterschiedlichen Dauer der Beobachtung der jeweiligen Patienten wurden für die graphische Darstellung die zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Messwerte linear interpoliert. Für den gesuchten Zeitpunkt x wurden die benachbarten Zeiten x_0 vor und x_1 nach diesem Zeitpunkt aufgesucht und aus den zugehörigen Messungen y_0 bzw. y_1 der Wert

$y = y_0 + (x-x_0) \times (y_1-y_0) / (x_1-x_0)$ kalkuliert. Wichen die Werte signifikant von der Gaußschen Normalverteilung ab, wurde mit transformierten Werten logarithmisch interpoliert. Nicht Gaußverteilte Mittelwerte innerhalb eines Zeitintervalls wurden aufgrund ihrer statistischen Fehlerhaftigkeit in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.4 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Excel tabellarisch erfasst (Excel 97, Microsoft® Corporation). Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem System MEDAS (Grund EDV-Systeme).

Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Zur Überprüfung hinsichtlich des Vorliegens einer Gaußschen Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet, um zwei Gruppen zu vergleichen, die keine Gaußsche Normalverteilung aufweisen.

Ein p-Wert unter 0,05 bzw. 0,01 wurde als signifikant bezeichnet.

Bezeichnet werden die beiden p-Werte in dieser Arbeit mit * $<0,05$ und ** $<0,01$.

Im Ergebnisteil (Tab. 14. bis 19.; S. 38 bis 48 und Abb.16. bis 21., S. 39 bis 49) wurden folgende p-Werte benutzt, um den Gruppenvergleich darzustellen:

n.s.: keine Signifikanz im Vergleich zur Gruppe ohne HAART oder keine Signifikanz im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne die jeweilig untersuchte Substanz:

* $p<0,05$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART,

** $p<0,01$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART,

^a $p<0,05$ im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne die jeweilig untersuchte Substanz und

^{aa} $p<0,01$ im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne die jeweilig untersuchte Substanz.

3.0 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Untersuchungstermine

Es wurden 356 Patienten untersucht. Pro Patient wurden bis zu 73 Datensätze, im Mittel 22 Datensätze, erhoben (Abb. 2, S. 19). Die Beobachtungen erstreckten sich auf bis zu 20 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei $7 \pm 2,4$ Jahren. Bei 190 Patienten (53%) wurde die Erstdiagnose bei der ersten Untersuchung gestellt, bei 89 Patienten (25%) betrug dieser Zeitraum weniger als ein Monat. Bei 77 Patienten (22%) lag zwischen Erstdiagnose und erster Untersuchung im Zeitraum weniger als ein Jahr (Abb. 2, S. 19).

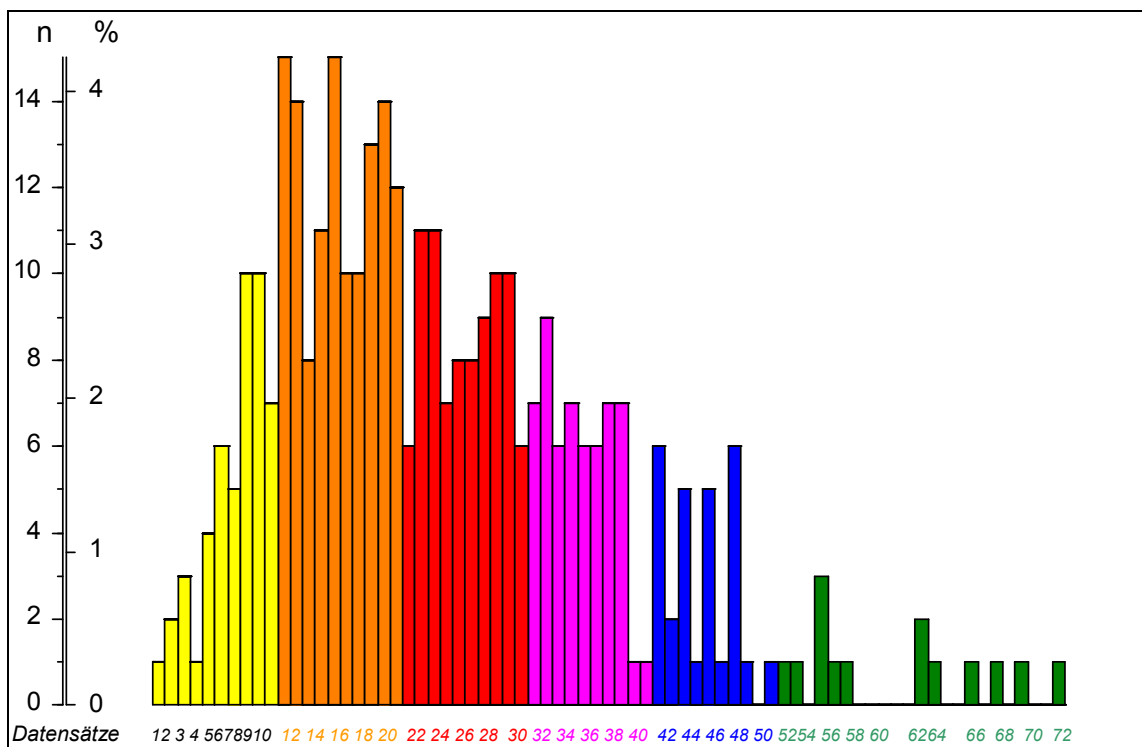


Abbildung 2. Häufigkeit der Datenerhebung pro Patient (absolut und relativ)

3.2 Alter und Geschlecht der Patienten

Zur Zeit der Erstdiagnose waren die Patienten im Mittel $35,8 \pm 10,1$ Jahre alt (Tab. 4, S. 20). Der jüngste Patient war bei der Diagnose 14,4 Jahre und der älteste Patient war 70,0 Jahre alt. Damit zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied von 4 Jahren zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten mit $p < 0,05$.

Tabelle. 4: Alter und Geschlecht sowie GFR bei Erstdiagnose.

Geschlecht	n	%	Alter bei Diagnose [Jahre] MW \pm SEM	p	GFR bei Diagnose [ml/min/1,73m ²] MW \pm SEM	p
männlich	254	72	36,9 \pm 9,6	<0,05	89 \pm 2	<0,01
weiblich	102	28	33,1 \pm 10,8		83 \pm 3	

MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung, p=Signifikanz.

In Abbildung 3 (S. 20) sind Geschlecht und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt.

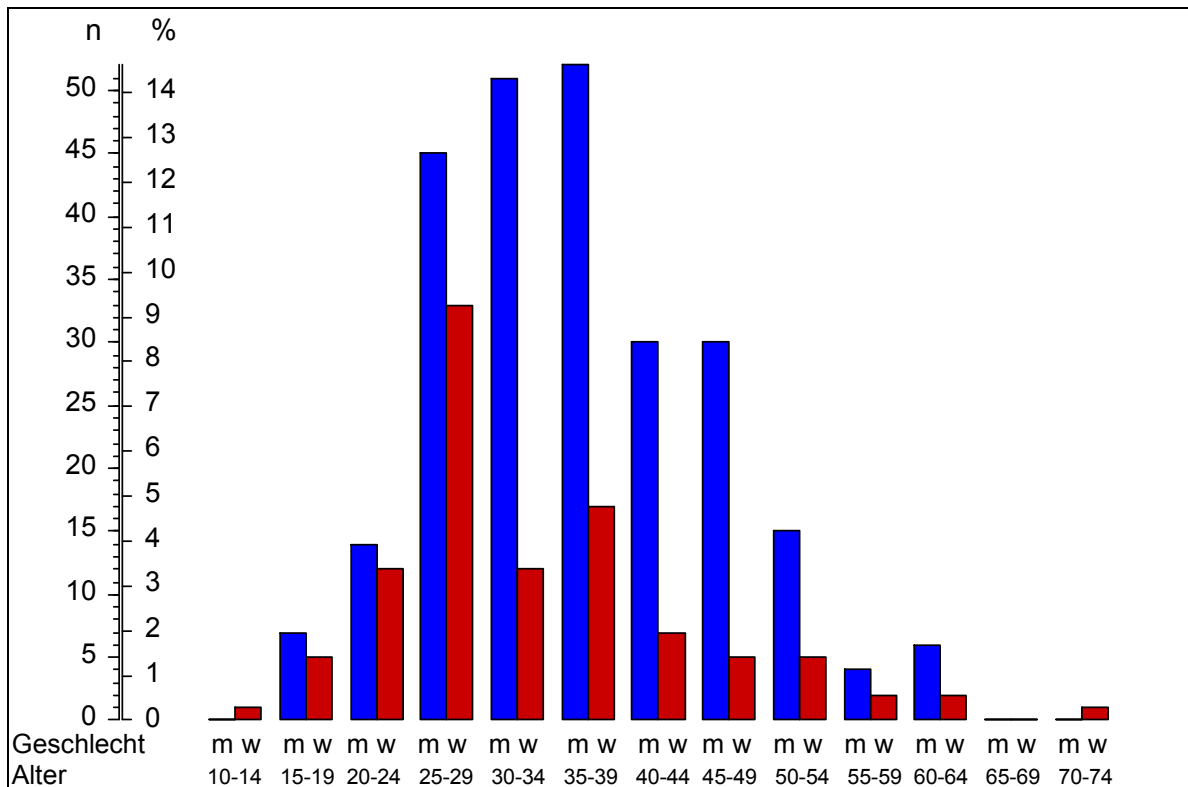


Abbildung 3. Alter und Geschlecht der Patienten bei der Erstdiagnose, absolut (n) und relativ (%) bezogen auf die untersuchten Werte. m = männlich, w = weiblich.

3.3 HIV-Risikokonstellation

Die häufigste HIV-Risikokonstellation stellten homosexuelle Kontakte mit 41,3% (n = 147) der Patienten dar. Mit 24,2% (n = 86) standen heterosexuelle Patienten an zweiter Stelle. 61 Patienten stammen aus Hochprävalenzgebieten (17,1%), aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur afrikanischen Rasse stand in dieser Gruppe die Assoziation zur Ausbildung einer HIVAN und zur möglichen GFR-Absenkung im Fokus der Untersuchung. Mit n = 19 Patienten wurde die Gruppe der Hämophiliepatienten untersucht. Da es sich hier um eine vergleichsweise große Gruppe handelt (5,3%), welche über einen langen Zeitraum nachuntersucht wurde, sind die Ergebnisse für unsere Arbeit von Interesse. Selten infizierten sich Ärzte und Pflegepersonal (n = 4) während des beruflichen Einsatzes (1,3%). 13 HIV-positive Patienten (3,7%) gaben kein Infektionsrisiko an (Tabelle 5, S. 21).

Tabelle 5: HIV-Risikokonstellation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit dem entsprechenden Risiko.

HIV- Risikokonstellation	n	%	95%-CI	
Homosexuelle Kontakte	147	41,3%	36,2%	47,1%
Heterosexuelle Kontakte	86	24,2%	19,6%	29,5%
Hochprävalenzgebiete	61	17,1%	13,1%	22,4%
i.v. Drogenabusus	26	7,3%	4,5%	11,2%
Hämophilie	19	5,3%	3,1%	8,4%
ohne Angaben	13	3,7%	1,9%	5,4%
Blutkontakte	4	1,1%	0,3%	3,0%

n=Patientenzahlen absolut und in % mit CI-Intervall

3.4 HIV-Status: CDC-Klassifikation

Bei der Erstuntersuchung (Tab.6, S. 22) litten bereits 64 Patienten (18,0 %) an AIDS (Stadium C1-3), 56 Patienten (15,7%) befanden sich in Stadium C3 (Tab.6, S. 22). 289 Patienten (78,9%) verteilten sich auf die Klassifikationen A (n = 177 Patienten: 47,5%) und Klassifikation B (n = 112 Patienten: 31,4%).

Tabelle 6: CDC- Klassifikation bei Erstuntersuchung. Anzahl der Patienten absolut (n) und relativ (%).

CDC-Klassifikation		n	%
HIV-positiv	A1	60	16.9 %
	A2	87	24.4 %
	A3	22	6.2 %
	B1	11	3.1 %
	B2	50	14.0 %
	B3	51	14.3 %
AIDS	C1	1	0.3 %
	C2	7	2.0 %
	C3	56	15.7%
ohne Angabe	keine	11	3.1 %
Gesamt		356	100%

Die Anzahl der CD4-Lymphozyten stiegen in etwa fünf Jahren nach Therapiebeginn kontinuierlich von ca. 290 ± 25 auf ca. 470 ± 20 Zellen/ μ l an (Abb. 4, S. 22). Der mittlere CD4+-Wert über zehn Jahre lag bei 428 ± 20 Zellen/ μ l.

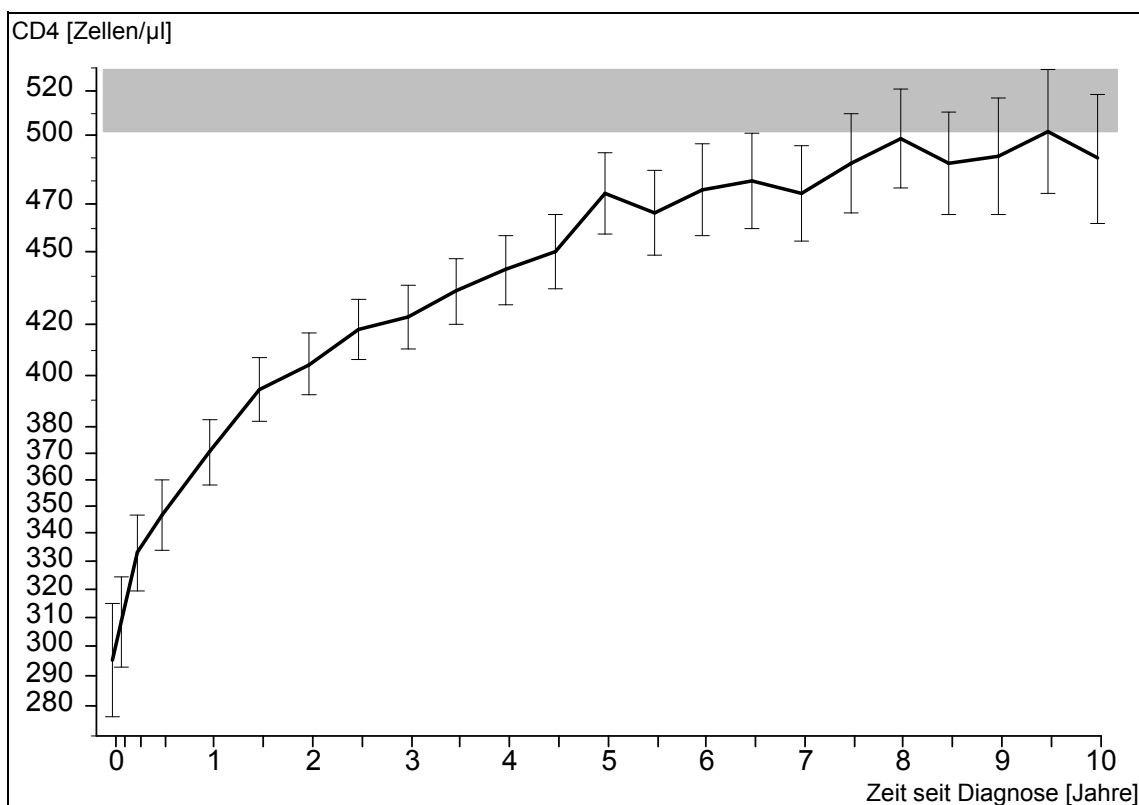


Abbildung 4. Zahl der CD4-positiven Lymphozyten im Verlauf der Zeit nach der Diagnose in Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM. Das graue Feld stellt den Bereich normaler CD4- Zellzahl dar.

3.4.1 CD4 Lymphozyten im Gruppenvergleich

Tabelle 7 (S. 23) zeigt die CD4+Zellzahlen die zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei den drei nach Erstdiagnosezeiträumen gebildeten Untersuchungsgruppen gemessenen wurden. Es konnten signifikante Unterschiede beim Vergleich der CD4+-Werte der Gruppe 1 zur Gruppe 3 festgestellt werden. Zu Beginn sowie gegen Ende des Untersuchungszeitraumes sind diese signifikanten Unterschiede erkennbar.

Table 7: CD4+-Zellzahlen \pm SEM bei Erstdiagnose und nach Ende der Beobachtung für drei Gruppen.

Gruppe	Beginn CD4+Zellzahl / μ l \pm SEM	Ende CD4+Zellzahl / μ l \pm SEM
1 (1985-1995)	320 \pm 35*	450 \pm 25*
2 (1996-2000)	240 \pm 32	600 \pm 57
3 (2001-2005)	200 \pm 28 [#]	680 \pm 66 [#]

CD4+Zellzahl / μ l \pm SEM und Signifikanzen * $p < 0,05$ beim Gruppenvergleich
*im Vergleich zu Gruppe 3, [#]im Vergleich zu Gruppe 1

Die Abbildung 5 (S. 24) zeigt drei nach Zeiträumen der Erstdiagnose klassifizierte Patientengruppen, welche anhand von Entwicklungen der CD4+Zellzahlen über maximal zehn Jahre auf ihren Immunstatus hin untersucht wurden. Die Gruppe 1 zeichnete sich durch signifikant höhere initiale CD4+-Lymphozyten Zahlen im Vergleich zu den beiden Gruppen der späteren Diagnosezeiträume aus (Abb. 5, S. 24). In allen Gruppen stieg die Zellzahl innerhalb der zehnjährigen Untersuchungszeit kontinuierlich an.

Je später der Zeitraum der Erstdiagnose, desto niedriger lag die CD4-Zellzahl zu Beginn und desto höher die CD4-Zellzahl gegen Ende der Beobachtung. In Gruppe 1 wurden im Vergleich zu Gruppe 3 signifikant höhere CD4+-Zellzahlen festgestellt.

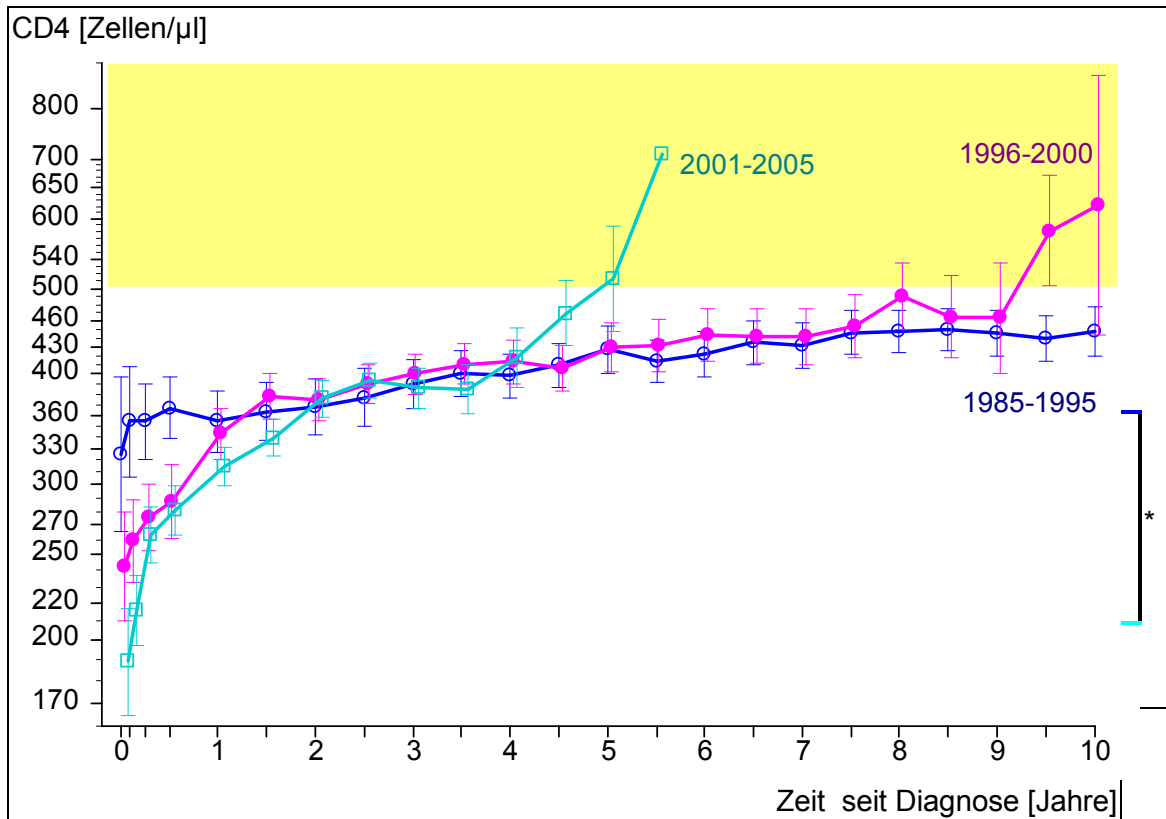


Abbildung 5. Anzahl der CD4+-positiven Lymphozyten in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose in Jahren, unterteilt nach Zeitraum der Erstdiagnose. Die drei Kurven entsprechen folgenden Diagnose-Zeiträumen. ○ = 1985–1995: Gruppe 1, ● = 1996–2000: Gruppe 2, □ = 2001–2005: Gruppe 3. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM und das Signifikanzniveau mit * = $p < 0.05$.

3.4.2 Viruslast

Nach der Erstdiagnose sank die Viruslast im Gesamtkollektiv innerhalb weniger Monate von einem initialen Mittelwert von über 60.000 ± 5230 Kopien/ml auf unter 1000 ± 259 Kopien/ml (Abb. 6, S. 25). In den Folgejahren blieb die Viruslast im Mittel auf diesem Niveau und sank nach etwa 6 Jahren unter 500 ± 138 Kopien/ml und blieb auf diesem Niveau bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Im Beobachtungszeitraum wird der Grenzwert von < 50 Kopien/ml nicht unterschritten (Abb. 6, S. 25). Die mittlere Viruslast innerhalb der zehn Jahre Untersuchungszeit betrug 4150 ± 350 Kopien/ml.

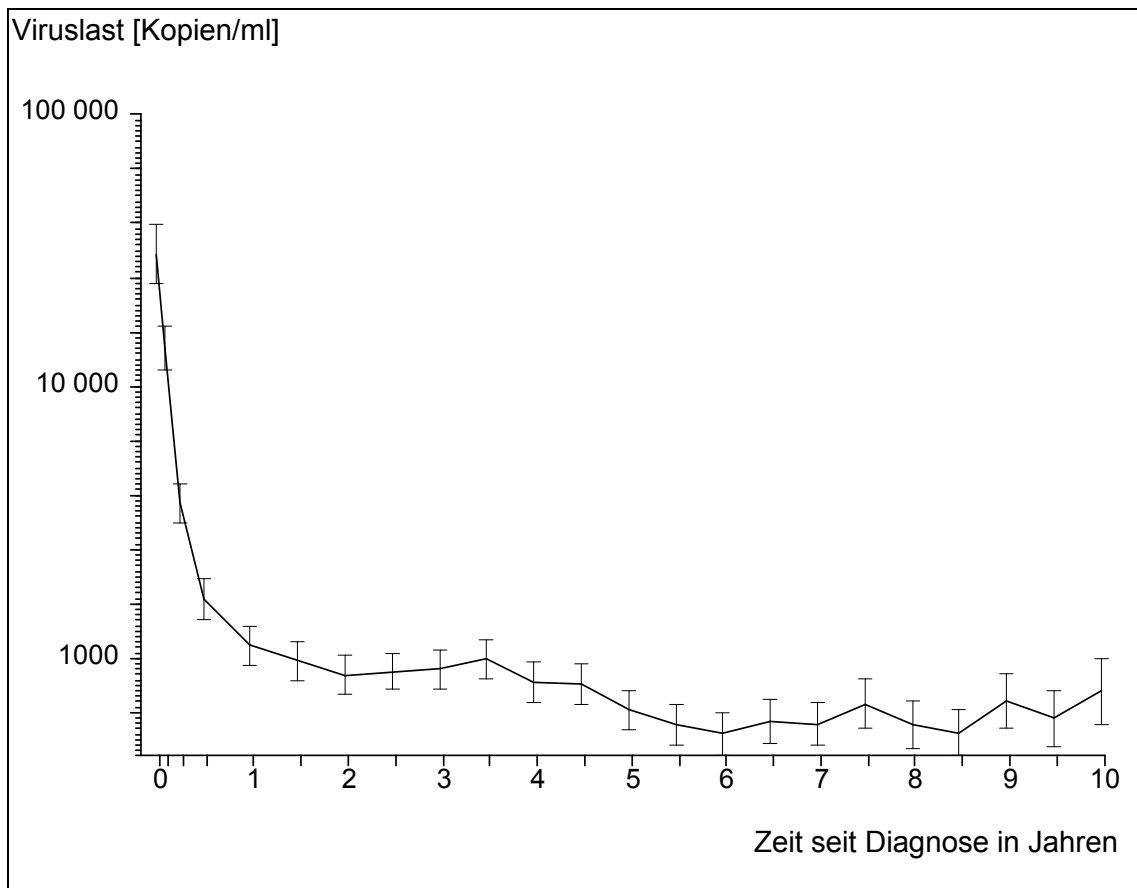


Abbildung 6. Viruslast in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose in Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM.

3.4.3 Viruslast in Abhängigkeit von den Diagnosezeiträumen

Patienten, welche bis 1995 erstdiagnostiziert wurden, zeigten Viruslasten von durchschnittlich 25.000 ± 4380 Kopien/ml (Abb. 7, S. 26). Die Viruslast sank während der gesamten Beobachtungszeit in dieser Gruppe ($n = 123$) auf etwa 1000 ± 279 Kopien/ml.

Die mittlere Viruslast betrug 2600 ± 380 Kopien/ml (Abb. 7, S. 26).

Patienten der Gruppe 2 ($n = 118$) zeigten bei der Erstdiagnose Einstiegswerte von ca. 35.000 ± 6970 Kopien/ml. Bei den Patienten dieser Gruppe wurde eine Reduktion der Viruslasten auf unter die Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml mit einer mittleren Viruslast von 5480 ± 990 Kopien/ml dokumentiert (Abb. 7, S. 26).

Bei den Patienten der Gruppe 3 (n = 115) fiel auf, dass die initiale Viruslast bei ca. 67.000 ± 8670 Kopien/ml lag. Innerhalb der Untersuchungszeit konnte eine Absenkung der Viruslast auf unter 500 ± 57 Kopien/ml verzeichnet werden. Die mittlere Viruslast lag bei Gruppe 3 bei 7750 ± 980 Kopien/ml. (Abb. 7, S. 26). Die Verläufe der Viruslasten der Gruppen unterschieden sich signifikant: Gruppe 1 versus Gruppe 2, Gruppe 1 versus Gruppe 3 und Gruppe 2 versus Gruppe 3 mit $p < 0.05$.

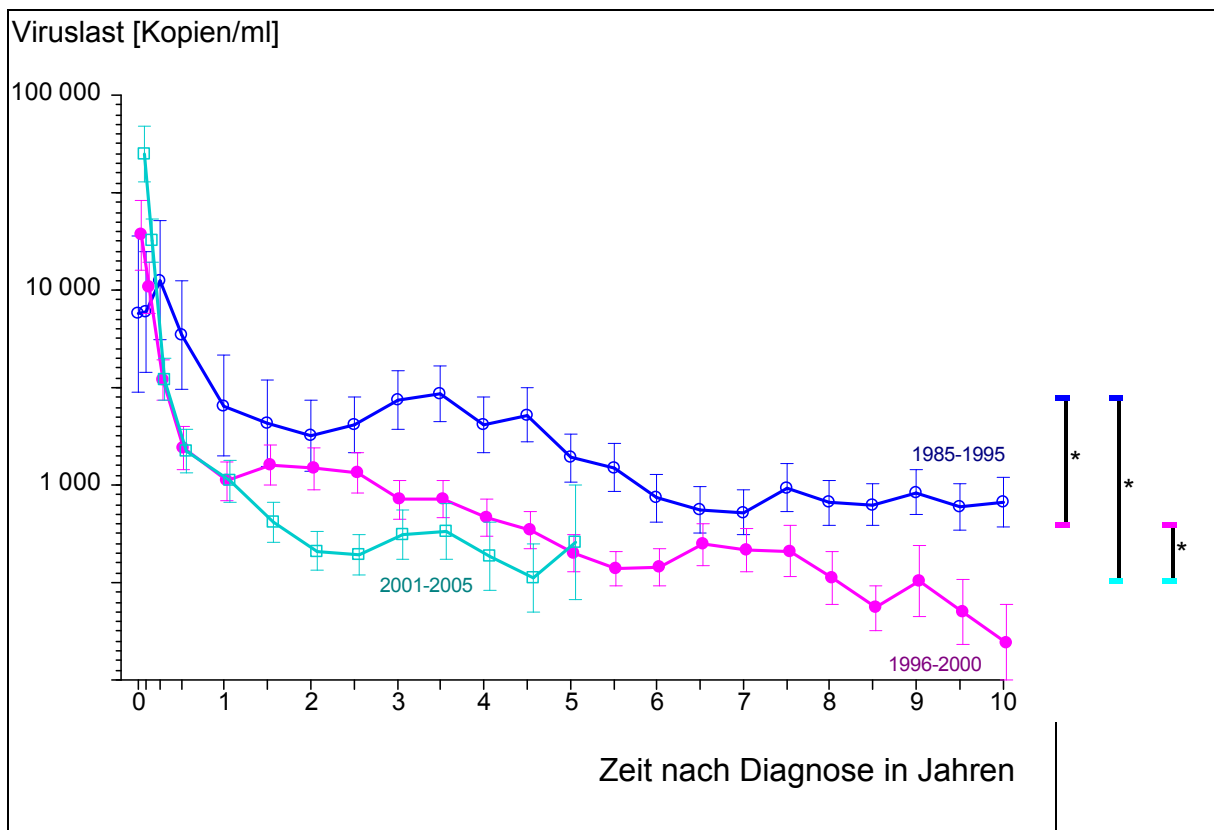


Abbildung 7. Viruslast in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose in Jahren. Mittelwert \pm SEM. Die drei Kurven entsprechen folgenden Diagnose-Zeiträumen. \circ = 1985–1995: Gruppe 1, \bullet = 1996–2000: Gruppe 2, \square = 2001–2005: Gruppe 3. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM und das Signifikanzniveau mit $* = p < 0.05$.

3.5 Glomeruläre Filtrationsrate

Im Untersuchungszeitraum bewegte sich die GFR der Kohorte (356 Patienten) zwischen 92 ± 2 und 85 ± 2 ml/min (Abb. 8, S. 27). Die mittlere GFR betrug innerhalb des zehnjährigen Nachuntersuchungszeitraumes 88 ± 2 ml/min.

Aufgrund des biphasischen Verlaufes war eine Überlagerung von Gruppen mit unterschiedlichen Charakteristika anzunehmen (Abb. 8, S. 27).

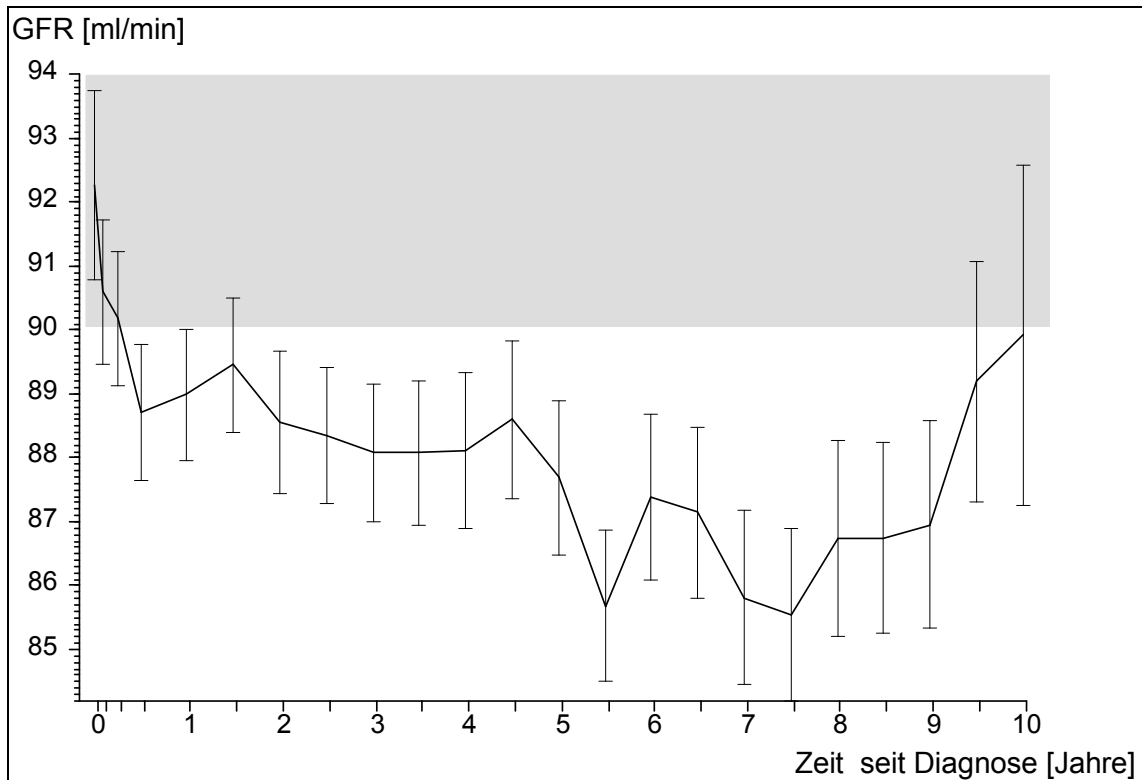


Abbildung 8. GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose in Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM. Unterhalb des grauen Feldes befindet sich der Bereich der eingeschränkten GFR $<$ 90ml/min.

3.5.1 GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose

Patienten der Gruppe 1 (n = 123 Patienten) wiesen eine initiale GFR von ca. 95 ± 4 ml/min. Nach zehn Beobachtungsjahren verblieben noch 78 Patienten in dieser Gruppe, welche eine mittlere GFR von 89 ± 3 ml/min zeigten. Die mittlere GFR über zehn Jahre Untersuchungszeitraum beträgt in dieser Gruppe 91 ± 3 ml/min (Abb. 9, S. 28).

Patienten der Gruppe 2 (n = 118 Patienten) zeigten das ausgeprägteste Absinken der GFR in den ersten vier Untersuchungsjahren von initial 95 ± 3 ml/min auf unter 83 ± 1 ml/min. Danach konnte ein kontinuierlicher Anstieg auf oberhalb des Ausgangsniveaus von 101 ± 4 ml/min bei den verbliebenen 105

Patienten festgestellt werden. In dieser Untersuchungsgruppe konnten mittlere GFR-Werte von $87 \pm 3 \text{ ml/min}$ ermittelt werden.

Bei Patienten der Gruppe 3 (n = 115 Patienten) fanden sich initiale GFR-Werte von $88 \pm 2 \text{ ml/min}$. Innerhalb der folgenden $4\frac{1}{2}$ Untersuchungsjahre stieg die GFR um etwa $10 \pm 7 \text{ ml/min}$ bei 98 Patienten an auf $101 \pm 4 \text{ ml/min}$. In dieser Gruppe fand sich eine mittlere GFR von $90 \pm 4 \text{ ml/min}$.

Alle drei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Höhe der GFR bei Diagnose, im Verlauf und fünf Jahre nach Erstdiagnose (Ende der Untersuchung der zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten) signifikant $p < 0.01$ (Abb. 9, S. 28). Zur Diskussion der biphasischen Verläufe siehe Abschnitt 4.

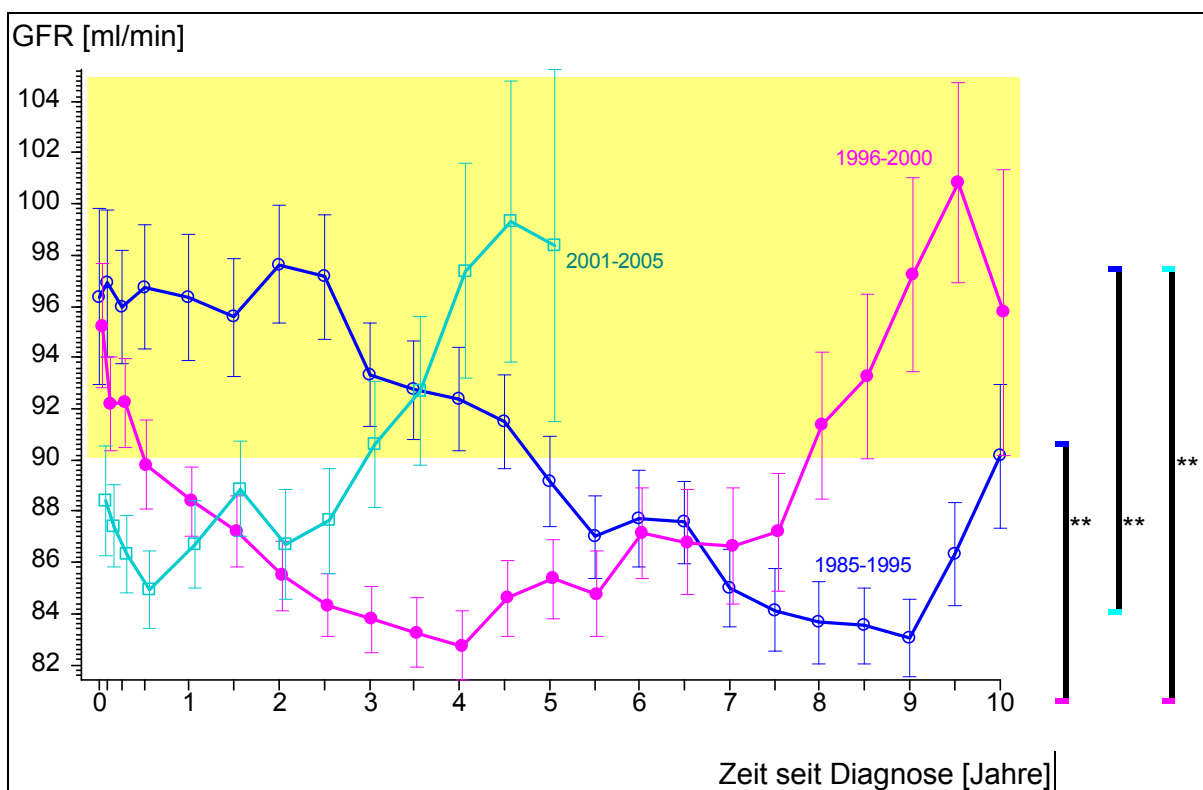


Abbildung 9. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach der Erstdiagnose in Jahren. Die drei Kurven repräsentieren Daten der Patienten folgender Diagnose-Zeiträume: ○ = 1985–1995: Gruppe 1, ● = 1996–2000: Gruppe 2, □ = 2001–2005: Gruppe 3. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM und das Signifikanzniveau $** = p < 0.01$.

Da sich auch nach Differenzierung die GFR-Verläufe für die Patienten der Diagnosezeiträume 1985 bis 1995, 1996 bis 2000 und 2001 bis 2005 noch

biphasische Verläufe ergaben, wurden die Gruppen weiter nach Jahren differenziert (Abb.10, S. 29). Bei Erstdiagnose liegen die GFR-Werte der im Jahr 2000 erstdiagnostizierten Patienten signifikant niedriger (75 ± 6 ml/min, $p < 0.05$) als die GFR-Werte der Patienten mit Erstdiagnose in den Jahren 2001 (87 ± 6 ml/min) und 2002 (86 ± 5 ml/min). Die GFR-Werte zu Beginn der Untersuchung der Patienten aus dem Jahrgang 2002 liegen ebenfalls signifikant niedriger ($p < 0.05$) als die Werte der Patienten des Jahrganges 2001. unterscheiden sich alle drei Gruppen im Vergleich zueinander signifikant mit einem p-Wert von $p < 0.05$. Zur Diskussion der biphasischen Verläufe siehe Abschnitt 4.

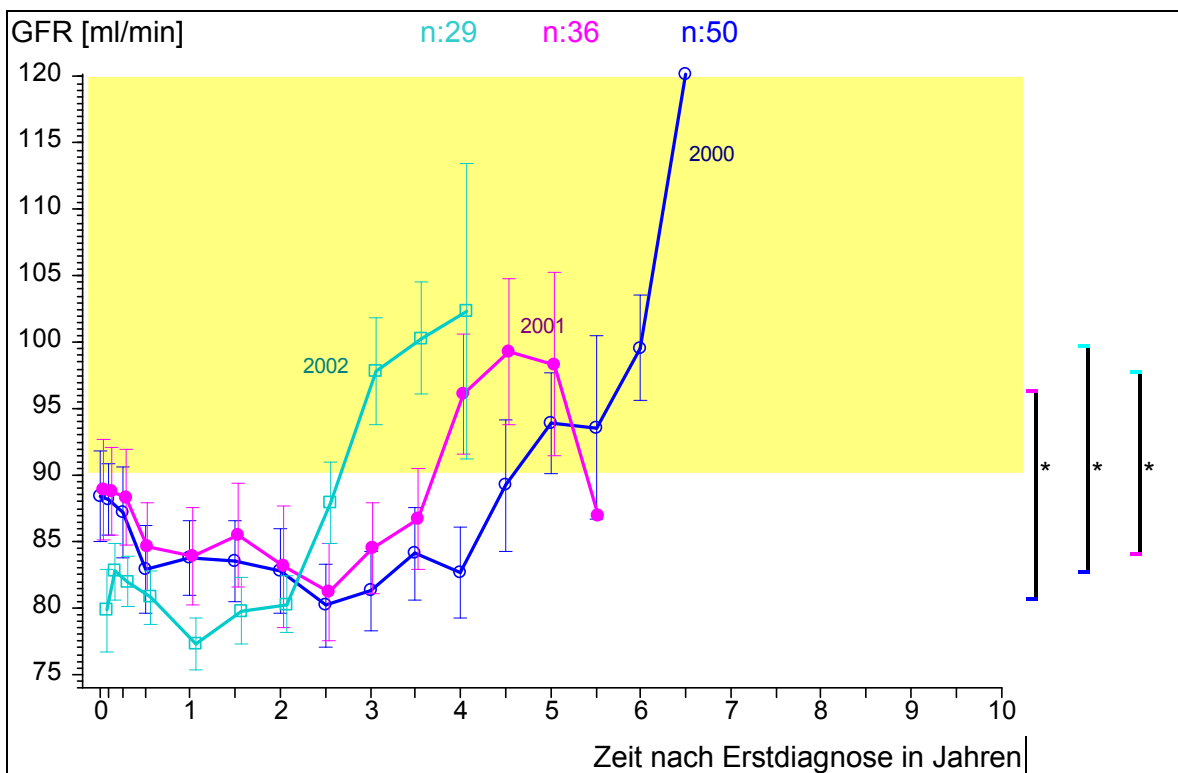


Abbildung 10. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose in Jahren. Gruppirt nach Erstdiagnose in den Jahren 2000 bis 2002. Die drei Kurven entsprechen den Jahren Gruppe 1 (n=50 Patienten) ○ = 2000, Gruppe 2 (n=36 Patienten) ● = 2001, Gruppe 3 (n=29 Patienten) □ = 2002 der Erstuntersuchung. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM und das Signifikanzniveau $*=p < 0.05$

3.5.2 GFR in Abhängigkeit vom Geschlecht

Alle Mittelwerte männlicher Patienten (n = 254) lagen mit einer Signifikanz von $p < 0.01$ über denjenigen der Frauen (n = 102) (Abb. 11, S. 30). Über den

gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren waren die Differenzen zwischen den GFR- Werten der Männer und denjenigen der Frauen signifikant verschieden. Bei den männlichen Patienten kam es zunächst zu einem raschen Absinken der GFR von initial $95\pm 2\text{ml/min}$ auf $87\pm 2\text{ml/min}$ bei einer über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelten glomerulären Filtrationsrate von $89\pm 2\text{ml/min}$. Die Patientinnen überschritten in der gesamten Beobachtungszeit den Schwellenwert von 90ml/min nicht. Die GFR der Patientinnen lag über den Beobachtungszeitraum gemittelt bei $83\pm 3\text{ml/min}$. Sie sank von anfänglichen $87\pm 3\text{ml/min}$ bis zum Ende der Beobachtung nach zehn Jahren auf $81\pm 4\text{ml/min}$ ab (Abb. 11, S. 30).

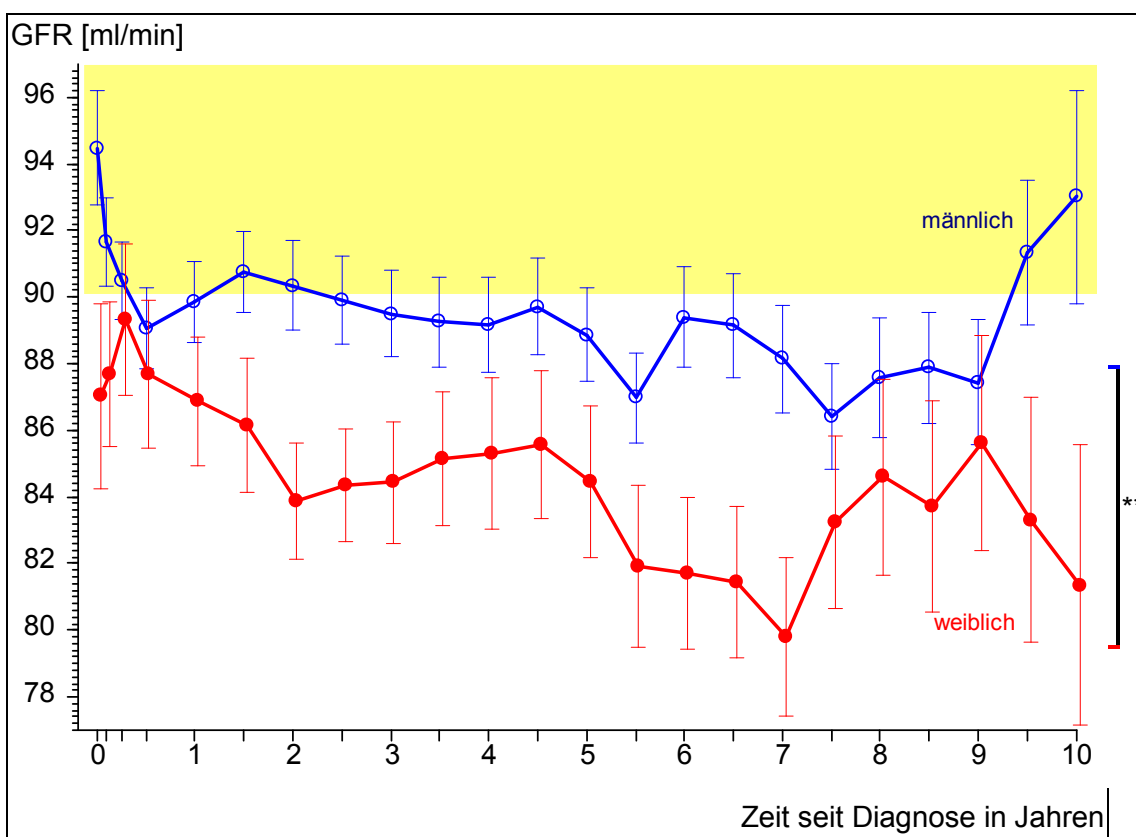


Abbildung 11. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose in Jahren, getrennt nach Geschlecht. ○ = männlich, ● = weiblich. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM und das Signifikanzniveau mit **= $p < 0.01$.

3.5.3 GFR in Abhängigkeit von der Altersverteilung

Vergleicht man die mittleren glomerulären Filtrationsraten der für diese Arbeit untersuchten fünf Altersgruppen (Tab. 8, S. 31) mit den von Coresh et al. [20]

für die fünf Altersstufen der Normalbevölkerung beschriebenen glomerulären Filtrationsraten, liegen die in dieser Arbeit beobachteten mittleren GFR-Werte der HIV-Infizierten für jede Altersgruppe signifikant niedriger (etwa 10ml/min, $p < 0.01$ bzw. $p < 0.05$).

Table 8: Glomeruläre Filtrationsraten der fünf Altersstufen zu Beginn, gegen Ende der Untersuchung und gemittelt über den gesamten Untersuchungszeitraum sowie mittlere GFR der Gesamtpopulation von Coresh et al. [20].

Gruppen	Altersstufen (Lebensjahr)	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) \pm SEM			GFR der Normalbevölkerung nach Coresh et al. [20]
		Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	
1	14-25	39	25	104 \pm 3	97 \pm 3**	90 \pm 3	116
2	26-35	141	123	97 \pm 2	90 \pm 2**	88 \pm 3	107
3	36-45	106	91	87 \pm 3	85 \pm 3**	77 \pm 4	99
4	46-55	55	36	84 \pm 2	81 \pm 4**	76 \pm 6	93
5	56-74	15	9	70 \pm 4	76 \pm 5*	70 \pm 4	80

Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen der GFR der Normalbevölkerung nach Coresh und derjenigen der für diese Arbeit untersuchten Kohorte $p < 0,05^*$ bzw. $p < 0,01^{**}$.

Bei 47 (13,2%) der für diese Arbeit untersuchten Patienten wurde eine Proteinurie dokumentiert. Ein Patient (0,3%) wies eine über den Untersuchungszeitraum gemittelte normale eGFR von 90 \pm 3ml/min/1,73m² auf und wurde daher in das Stadium I der Niereninsuffizienz eingestuft. 45 Patienten (12,6%) wurden in das CKD-Stadium II eingestuft und nur ein Patient (0,3%) wies eine eingeschränkte über den Untersuchungszeitraum gemittelte eGFR von 58 \pm 1ml/min/1,73m² auf (CKD-Stadium III) (Tab. 9, S. 31). Bei keinem der für diese Arbeit untersuchten Patienten lag eine Niereninsuffizienz im Stadium IV oder V vor.

Table 9: Stadien der Niereninsuffizienz für fünf Altersklassen der für diese Arbeit untersuchten 356 Patienten

Gruppen	Altersstufen (Lebensjahr)	gemittelte GFR(ml/min) \pm SEM	CKD Stadium	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
1	14-25	90 \pm 3	I	1	0,3 %
2	26-35	87 \pm 2	II	26	7,3 %
3	36-45	73 \pm 1	II	8	2,2 %
4	46-55	70 \pm 3	II	11	3,1 %
5	56-74	58 \pm 1	III	1	0,3 %
1bis5	14-74	80 \pm 4	I,II,III	47	13,2 %

Die Abb. 12 (S. 32) zeigt den Verlauf der GFR aufgeteilt auf fünf definierte Altersgruppen siehe Abschnitt 2.1 Material und Methoden S.16. Patienten der Altersgruppe 5 (56 bis 70 Jahre) zeigten leicht steigende GFR Werte. In allen anderen vier Gruppen sank die GFR mit steigendem Alter über den gesamten Untersuchungszeitraum von 10 Jahren (Abb. 12, S. 32).

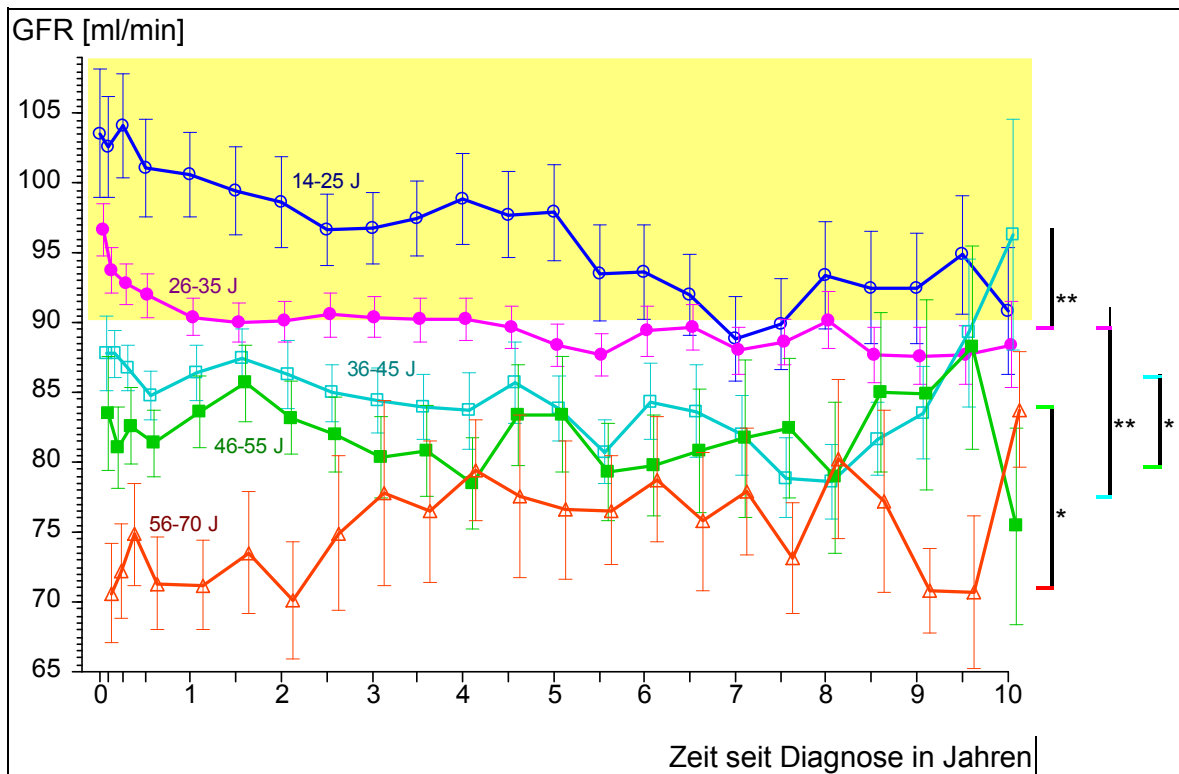


Abbildung 12. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose in Jahren, differenziert nach fünf definierten Altersgruppen in Lebensjahren mit ○ = 14–25 Altersgruppe 1, ● = 26–35 Altersgruppe 2, □ = 36–45 Altersgruppe 3, ■ = 46–55 Altersgruppe 4, △ = 56–74 Altersgruppe 5. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM und das Signifikanzniveau mit * = $p < 0,05$ und mit ** = $p < 0,01$. Gruppe 1 versus Gruppe 2: $p < 0,01$, Gruppe 2 versus Gruppe 3: $p < 0,01$, Gruppe 3 versus Gruppe 4: $p < 0,05$, Gruppe 4 versus Gruppe 5: $p < 0,05$.

3.5.4 GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der HIV-Risikokonstellation bei männlichen Patienten

Abbildung 13 (S. 33) zeigt die Verläufe der glomerulären Filtrationsraten (GFR) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose unter Berücksichtigung der Risikokonstellation bei den 254 männlichen Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Untersucht wurden fünf Risikogruppen (Tab. 10, S. 33), wobei die Hämophiliepatienten die signifikant höchsten GFR-Mittelwerte im Vergleich zu allen weiteren Gruppen aufwiesen.

Drogenabhängige Patienten zeigten eine mittlere GFR von $94 \pm 5 \text{ ml/min}$. Der Mittelwert der GFR lag bei homosexuellen Patienten bei $88 \pm 2 \text{ ml/min}$. Heterosexuelle Männer wiesen die niedrigste GFR auf.

Tabelle 10: Mittlere GFR zu Beginn und gegen Ende des Beobachtungszeitraumes gemittelt für die fünf HIV-Risikogruppen bei männlichen Patienten.

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) \pm SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
Hämophilie: HÄM	19	12	112 ± 3	99 ± 5	95 ± 3
Drogenabhängige: IVDA	17	10	99 ± 5	94 ± 5	94 ± 8
Homosexualität: MSM	147	136	92 ± 3	88 ± 2	94 ± 4
Heterosexualität: HET	26	21	92 ± 3	86 ± 3	95 ± 5
Hochprävalenzgebiete: HPG	39	18	70 ± 4	87 ± 4	70 ± 4

Signifikanzen für die über den Beobachtungszeitraum gemittelten GFR: HÄM versus IVDA: $p < 0,01$, IVDA versus MSM: $p < 0,05$, HÄM versus MSM: $p < 0,01$, IVDA versus HPG: $p < 0,05$, HÄM versus HET: $p < 0,01$, HÄM versus HPG: $p < 0,01$.

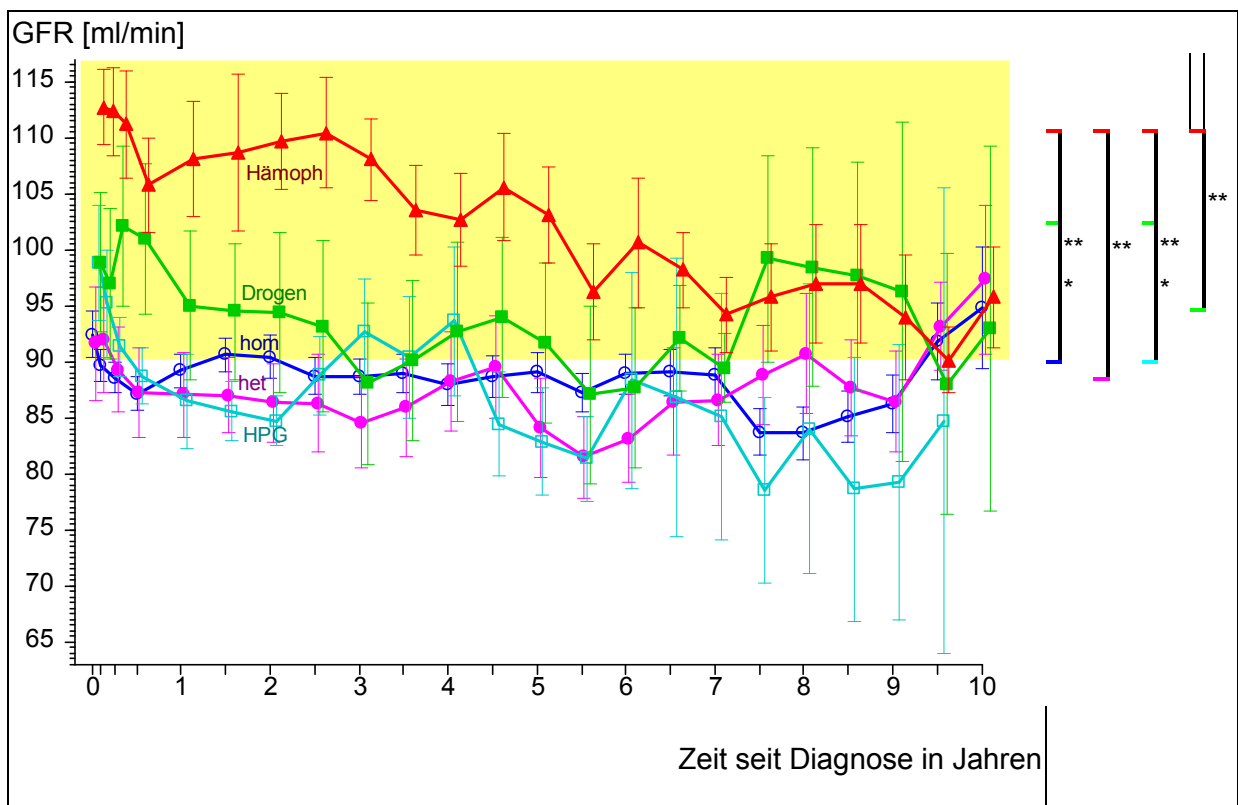


Abbildung 13. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit seit Diagnose für die verschiedenen HIV-Risikokonstellationen. \blacklozenge = HET: heterosexuelle Kontakte, \square = HPG: Patienten aus Gebieten mit hoher Prävalenz, \blacksquare = Drogen: intravenöser Drogenmissbrauch, \circ = Hom: homosexuelle Kontakte, \blacktriangle = Hämoph: Hämophiliepatienten. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM und das Signifikanzniveau: $p < 0,05$ und $p < 0,01$.

3.5.5 GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der HIV-Risikokonstellation bei weiblichen Patienten

In Tabelle 11 (S. 34) wurden die drei Risikogruppen der weiblichen Patienten auf die Entwicklung der GFR über zehn Jahre nachuntersucht. Es fanden sich sinkende GFR-Werte in allen drei Gruppen, welche keine Signifikanz im Vergleich der Risikogruppen zueinander aufwiesen:

Tabelle 11: Mittlere GFR zu Beginn und gegen Ende des Beobachtungszeitraumes gemittelt für die drei HIV-Risikogruppen bei weiblichen Patienten

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Signifikanzniveau
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	
Drogenabhängige: IVDA	9	7	92±6	84±6	81±6	n.s.
Heterosexualität: HET	66	59	86±4	84±6	81±6	n.s.
Hochprävalenzgebiete: HPG	27	12	82±6	84±6	81±6	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Abbildung 14 (S. 35) zeigt den GFR-Verlauf in Abhängigkeit von der Zeit nach der Erstdiagnose unter Berücksichtigung der Risikokonstellation bei den 102 weiblichen Patienten. Die mittlere GFR lag zu Beginn bei etwa 87±6ml/min und sank in der zehnjährigen Untersuchungszeit kontinuierlich auf 81±6ml/min ab. Die über den gesamten Beobachtungszeitraum bestimmten mittleren Glomerulären Filtrationsraten der verschiedenen HIV-Risikokonstellationsgruppen bei Frauen zeigten keine signifikanten Unterschiede (Abb.14, S. 35). Der Mittelwert dieser über den gesamten Beobachtungszeitraum bestimmten mittleren Glomerulären Filtrationsraten lag bei 84±6ml/min.

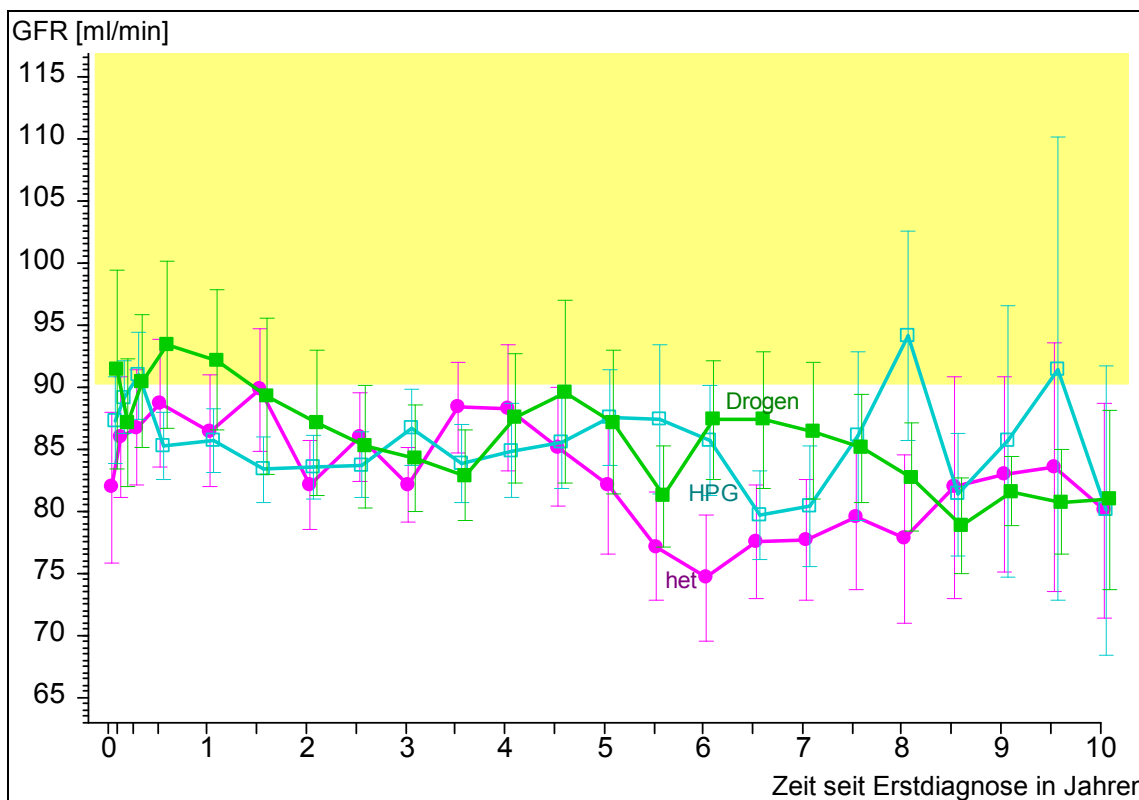


Abbildung 14. Verlauf der GFR in Abhängigkeit von der Zeit seit Diagnose dargestellt für drei verschiedene HIV-Risikokonstellationen unterschieden nach Risikogruppen für weibliche Patienten. ● = HET: heterosexuelle Kontakte, □ = HPG: Patienten aus Gebieten mit hoher Prävalenz, ■ = Drogen: intravenöser Drogenmissbrauch. Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM.

3.6 Bedeutung der antiretroviralen Medikation für die GFR

Für diese Arbeit wurde untersucht, welche der 21 antiretroviralen Medikamente der drei Wirkstoffklassen über den Beobachtungszeitraum von 1985 bis 2005 verabreicht wurden. In Tabelle 12 (S. 35) werden die sechs antiretroviralen Substanzen mit ihrer prozentualen Verordnungshäufigkeit aufgeführt, welche einzeln auf ihren Einfluss auf die Niere (GFR) und auf den Immunstatus (VL) untersucht wurden.

Tabelle 12: Antiretrovirale Substanzen mit deutschem Handelsnamen und prozentualer Anteiligkeit (%) der Verordnung in der Patientenkohorte.

Antiretrovirale Substanzen	Substanz	in %	Substanz	in %
Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	3TC+AZT: Combivir	83	TDF: Tenofovir	20
Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	NVP: Nevirapin	50	EFV: Efavirenz	20
Protease-Inhibitoren	AZV: Atazanavir	25	IDV: Indinavir	20

Abb. 15 (S. 36) zeigt die Häufigkeit der Verordnung der am meisten verabreichten antiretroviralen Substanzen aus den vier Medikamentengruppen.

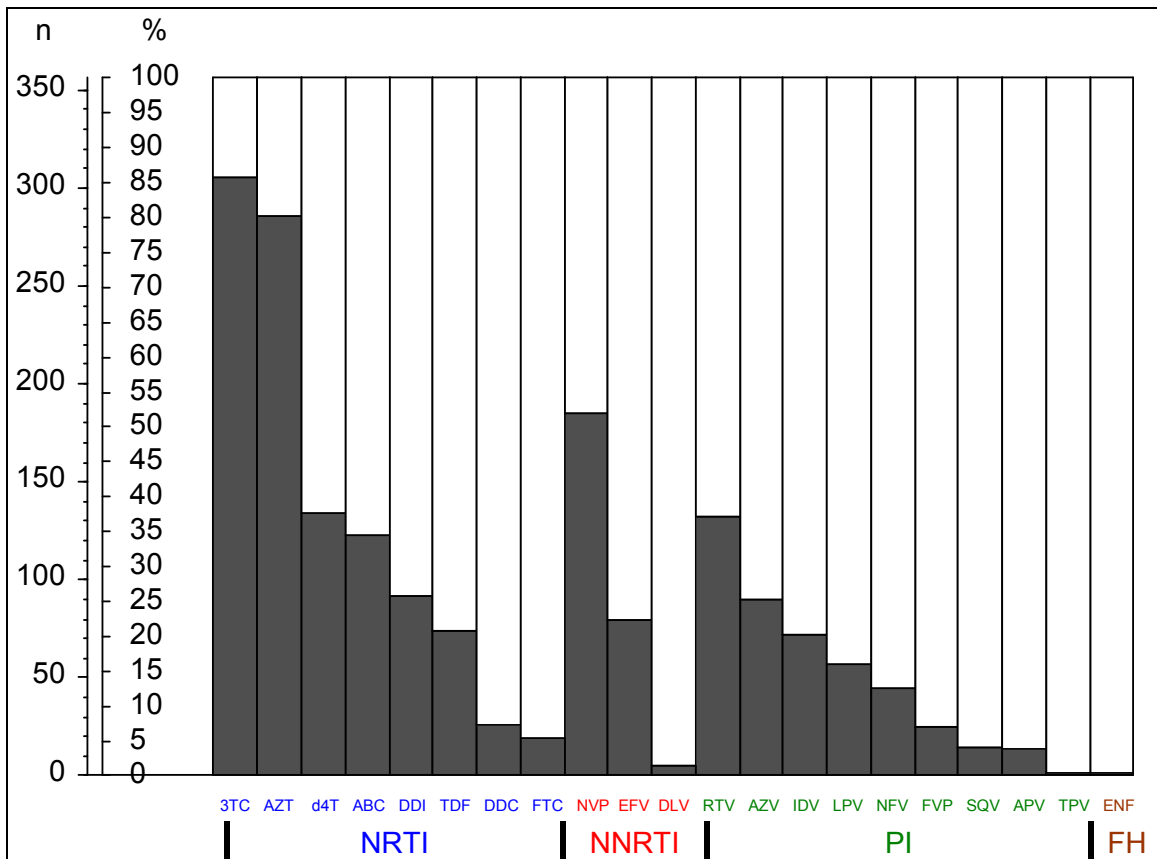


Abbildung 15. Absolute und relative Häufigkeit der Verordnung antiretroviraler Substanzen. Die Ordinate zeigt die absolute Anzahl sowie den Prozentsatz aller untersuchten Patienten, welche die jeweilige Substanz einnahmen. Die Abszisse stellt die Medikamente dar, welche bei den Patienten eingesetzt wurden. Die Substanzen sind in vier Wirkstoffklassen gruppiert: NRTI=Nucleosidische-Reverse Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI=Nicht-Nucleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, PI=Protease-Inhibitoren und FI=Fusions-Inhibitoren.

In Tabelle 13 (S. 37) sind alle antiretroviralen Substanzen (mit Einführungsjahr in den deutschen Handel) aufgeführt, die von den untersuchten Patienten eingenommen wurden. Die farblich gekennzeichneten Substanzen (Lamivudin, Zidovudin, Tenofovir, Nevirapin, Efavirenz, Atazanavir und Indinavir) sind in den folgenden 12 Grafiken auf ihre Wirkung hinsichtlich der Viruslast und der glomerulären Filtrationsrate untersucht worden. (siehe Abb. 16a. und b. bis Abb. 21a. und b., S. 39 bis S. 49)

Tabelle 13: Antiretrovirale Medikamente. Gruppenzugehörigkeit, Substanzen, Handelsname, Einführungsjahr in den deutschen Handel, Anzahl der Patienten absolut (n) und relativ (%), die im Untersuchungszeitraum die genannten Medikamente mindestens einmal einnahmen.

Gruppe	Substanz	Handelsname	Einführung	n	%
NRTI					
3TC	Lamivudin	Epivir	1996	306	86.0%
AZT	Zidovudin	Retrovir	1987	286	80.3%
ABC	Abacavir	Ziagen	1999	123	34.6%
d4T	Stavudin	Zerit	1994	134	37.6%
ddl	Didanosin	Videx	1991	92	25.8%
TDF	Tenofovir	Viread	2001	74	20.8%
FTC	Emtricitabin	Emtriva	2003	19	5.3%
DDC	Zalcitabin	Hivid	1992	26	7.3%
NNRTI					
NVP	Nevirapin	Viramune	1996	185	52.0%
EFV	Efavirenz	Sustiva	1998	80	22.5%
DLV	Delavirdin	Rescriptor	1997	5	1.4%
PI					
AZV	Atazanavir	Rayetaz	2004	90	25.3%
IDV	Indinavir	Crixivan	1997	72	20.2%
LPV/r	Lopinavir+RTV	Kaletra	2001	57	16.0%
NFV	Nelfinavir	Viracept	1997	45	12.6%
FPV	Fosamprenavir	Telzir	2004	25	7.0%
APV	Amprenavir	Agenerase	2000	14	3.9%
SQV	Saquinavir	Invirase	1995	15	4.2%
TPV	Tipranavir	Aptivus	2005	1	0.3%
FI					
ENF	Enfirtide	Fuzeon	2003	1	0.3%

Farblich markierte Medikamente wurden im folgenden Teil dieser Arbeit näher untersucht (siehe Abb.16a. und b. bis Abb.21a. und b.)

In den folgenden Abbildungen werden die Verläufe der glomerulären Filtrationsraten (GFR) und Viruslasten (VL) in Abhängigkeit von der Zeit nach der Erstdiagnose bzw. nach Therapiebeginn für jeweils drei Untersuchungsgruppen graphisch dargestellt. Es wurden jeweils zwei HAART-Therapiegruppen einer definierten Kontrollgruppe, welche zu keinem Zeitpunkt antiretroviral therapiert wurden, gegenübergestellt. Bei der Kontrollgruppe handelt es sich initial um 18 Patienten. Nach vier Untersuchungsjahren 20 Patienten (siehe auch Patienten und Patientenkollektiv unter Methodik Teil 2.1, S. 14-16). Dargestellt werden drei bis vier Untersuchungsjahre nach Erstdiagnose.

3.6.1 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Indinavir (Protease Inhibitor)

Tabelle 14 (S. 38) beschreibt die Wirkung des Protease Inhibitors Indinavir (IDV) auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mittels IDV behandelte Gruppe mit einer Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne IDV, sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 14: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne IDV, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (4 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Viruslast (Tsd. Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit IDV	42	12	92±2	84±2 ^{n.s.,n.s.}	81±2	9±2	2±0,75 ^{n.s.,**}	5±2,5
ohne IDV	120	15	90±2	88±2	89±2	55±1,5	6,8±0,2	0,9±0.1
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: ^{**}p<0,01 im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^{n.s.}p>0,05 im Vergleich zur Gruppe ohne HAART oder
im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne IDV (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 16a. (S. 39) zeigt die Verläufe der GFR und 16b. (S. 39) die der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannten Gruppen:

Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit IDV therapiert wurde, wies im Vergleich zur äquivalenten Therapie ohne IDV, sowie zur Kontrollgruppe ohne jegliche HAART keine signifikant niedrigere GFR auf.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit IDV zur Kontrollgruppe ohne jede HAART eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten (p<0,01).

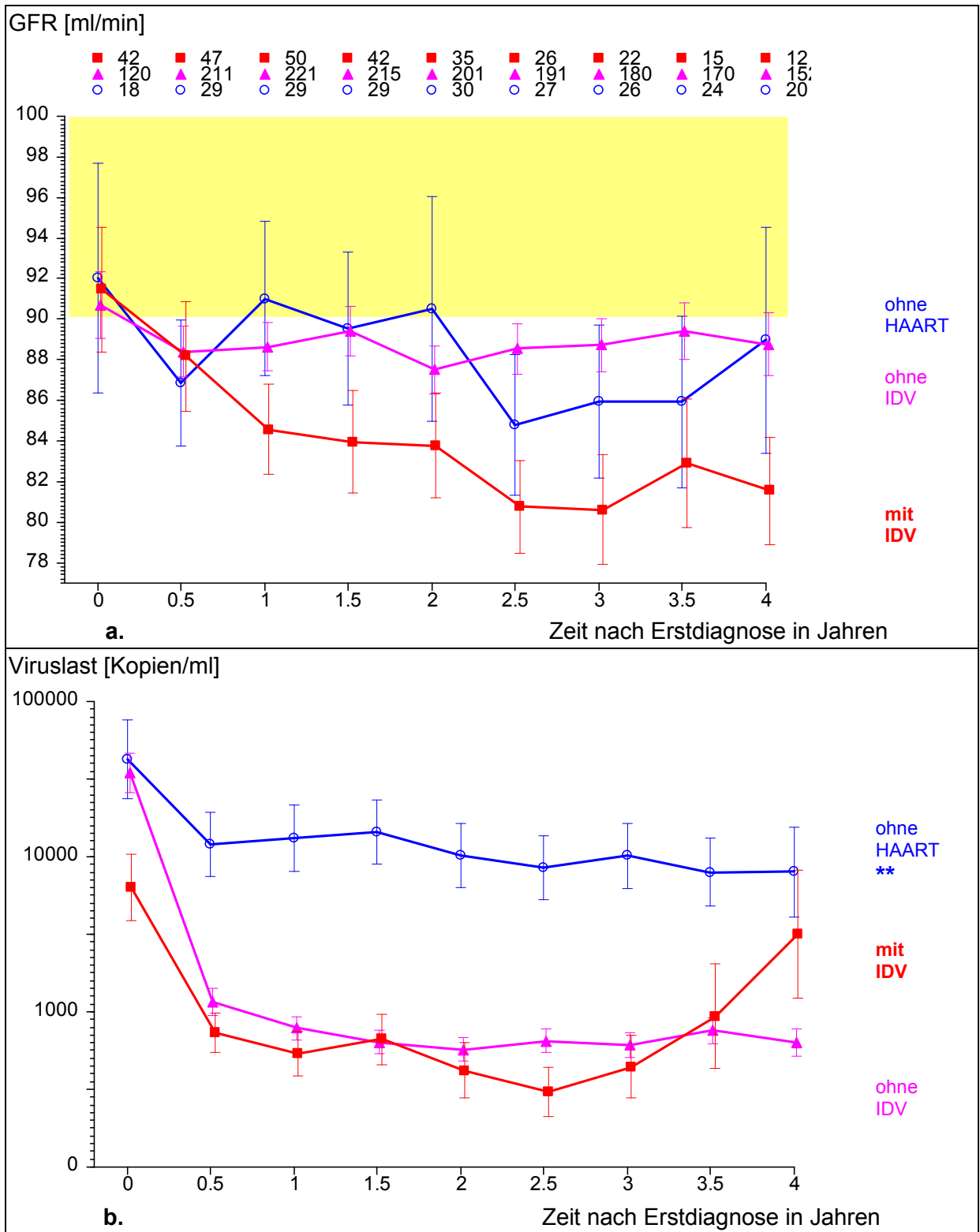


Abbildung 16. Verlauf der GFR (16a.) und der Viruslasten (16b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit IDV, (▲): HAART ohne IDV, (○): keine HAART.
 16a. GFR: HAART mit IDV versus HAART ohne IDV: n.s.,
 HAART mit IDV versus keine HAART: n.s.,
 16b. Viruslast: HAART mit IDV versus HAART ohne IDV: n.s.,
 HAART mit IDV versus keine HAART: **p<0.01.

3.6.2 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Atazanavir (Protease Inhibitor)

Tabelle 15 (S. 40) beschreibt die Wirkung des Protease Inhibitors Atazanavir auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mittels AZV behandelte Gruppe mit einer Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne AZV, sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 15: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne AZV, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (3 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Viruslast (Tsd. Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit AZV	69	13	84±4	91±3 ^{n.s.,n.s.}	95±8	3±1,5	0,7±0,15 ^{a,**}	5±2,5
ohne AZV	110	160	93±2	88±4	88±2	40±1	5,08±1,2	0,8±0,1
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: ^{**}p<0,01 im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^ap<0,05 im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne AZV
^{n.s.}p>0,05 im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne AZV oder im Vergleich zur Gruppe ohne HAART (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 17a. (S. 41) zeigt die Verläufe der GFR und Abb. 17b. (S. 41) die der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannten Gruppen:

Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit AZV therapiert wurde, wies im Vergleich zur äquivalenten Therapie ohne AZV, sowie zur Kontrollgruppe keine signifikant niedrigere GFR auf.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit AZV zur äquivalenten Therapie ohne AZV (p<0,05) und zur Kontrollgruppe ohne jede HAART (p<0,01) eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten.

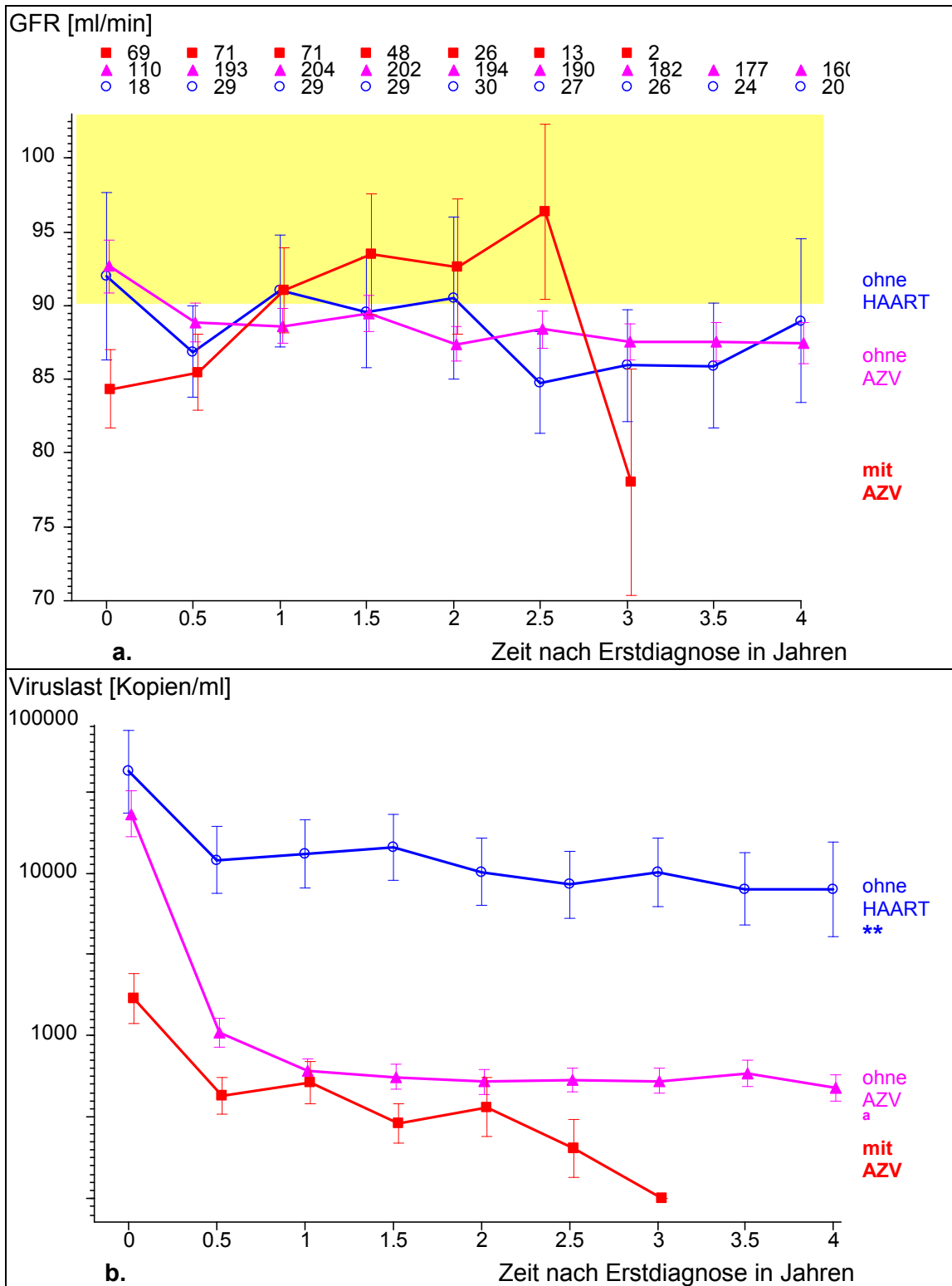


Abbildung 17. Verlauf der GFR (17a.) und der Viruslasten (17b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit AZV, (▲): HAART ohne AZV, (○): keine HAART.

17a. GFR: HAART mit AZV versus HAART ohne AZV: n.s.,

HAART mit AZV versus keine HAART: n.s.,

17b. Viruslast: HAART mit AZV versus HAART ohne AZV: ^ap<0,05,

HAART mit AZV versus keine HAART: **p<0.01.

3.6.3 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Nevirapin (Nicht-Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)

Tabelle 16 (S. 42) beschreibt die Wirkung des Nicht-Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitors Nevirapin (NVP) auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mittels NVP behandelte Gruppe mit einer Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne NVP, sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 16: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne NVP, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (4 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min)±SEM			Viruslast (Tsd Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit NVP	124	63	87±1	87±2 ^{n.s.,n.s.}	87±3	5±1,5	0,98±0,26 ^{a,**}	0,4±0,05
ohne NVP	66	80	91±3	88±2	88±2	50±20	0,91±0,8	0,8±0,5
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: ** $p < 0,01$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^a $p < 0,05$ im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne NVP
^{n.s.} $p > 0,05$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART oder
im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne NVP (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 18a. (S. 43) zeigt die Verläufe der GFR und 18b. (S. 43) die der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannten Gruppen: Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit NVP therapiert wurde, wies im Vergleich zur äquivalenten Therapie ohne NVP, sowie zur Kontrollgruppe keine signifikante Reduktion der GFR auf.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit NVP zur äquivalenten Therapie ohne NVP ($p < 0,05$) sowie zur Kontrollgruppe ohne jede HAART ($p < 0,01$) eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten.

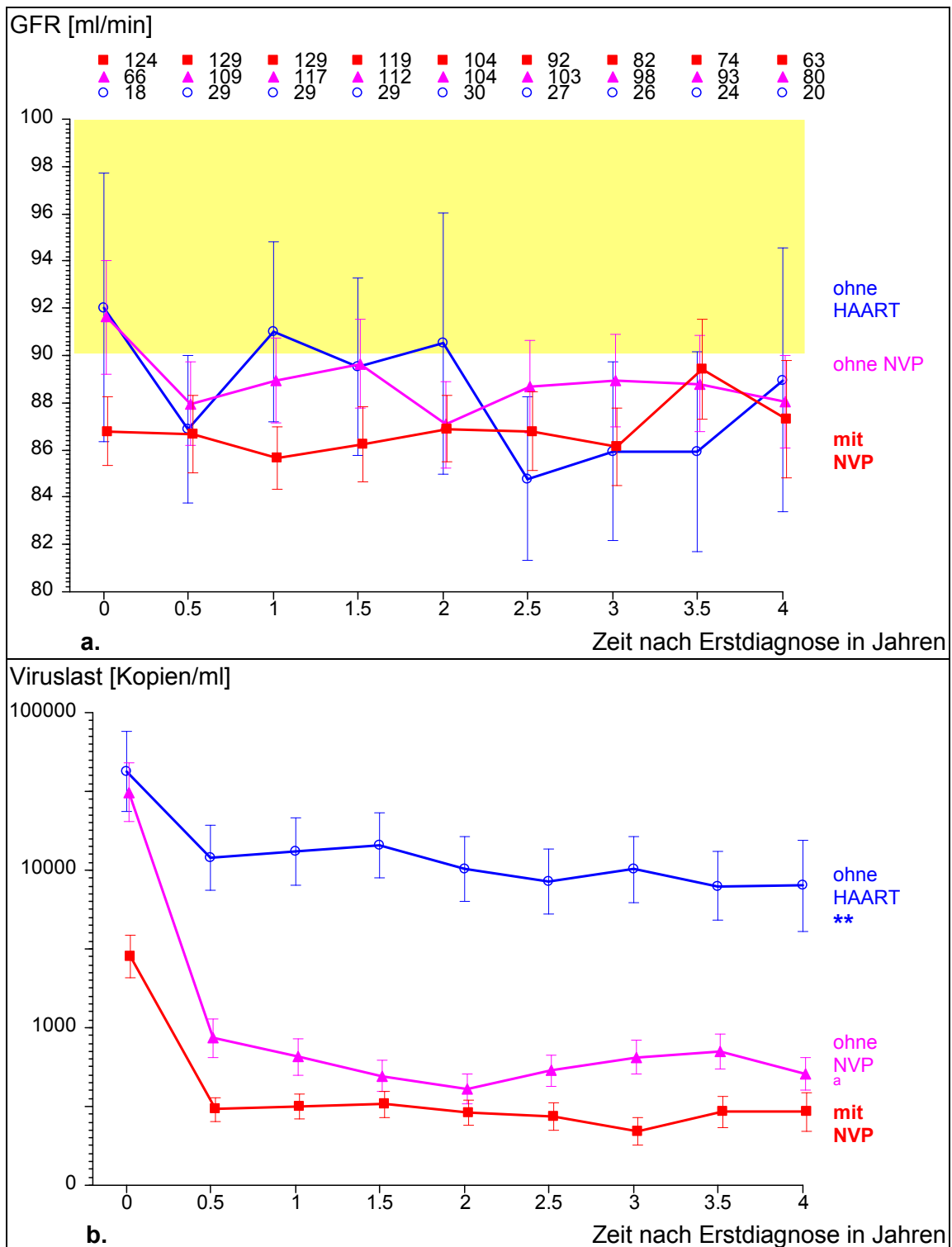


Abbildung 18. Verlauf der GFR (18a.) und der Viruslasten (18b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit NVP, (▲): HAART ohne NVP, (○): keine HAART.

18a. GFR: HAART mit NVP versus HAART ohne NVP: n.s.,

HAART mit NVP versus keine HAART: n.s.,

18b. Viruslast: HAART mit NVP versus HAART ohne NVP: ^ap<0,05,

HAART mit NVP versus keine HAART: ^{**}p<0.01.

3.6.4 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Efavirenz (Nicht-Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)

Tabelle 17 (S. 44) beschreibt die Wirkung des Nicht-Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitors Efavirenz (EFV) auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mittels EFV behandelte Gruppe mit einer Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne EFV, sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 17: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne EFV, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (4 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Viruslast (Tsd. Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit EFV	48	63	85±2	86±3 ^{n.s., n.s}	90±4	5±2,5	1,1±0,65 ^{a, **}	0,6±0,25
ohne EFV	107	159	91±2	88±2	87±2	45±20	5,7±2,5	0,75±0,1
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: ** $p < 0,01$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^a $p < 0,05$ im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne EFV
^{n.s.} $p > 0,05$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART oder
im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne EFV (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 19a. (S. 45) zeigt die Verläufe der GFR und 19b. (S. 45) die der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannte Gruppen: Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit EFV therapiert wurde, wies im Vergleich zur äquivalenten Therapie ohne EFV, sowie zur Kontrollgruppe keine signifikante Reduktion der GFR auf.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit EFV zur äquivalenten Therapie ohne EFV ($p < 0,05$) sowie zur Kontrollgruppe ohne jede HAART ($p < 0,01$) eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten.

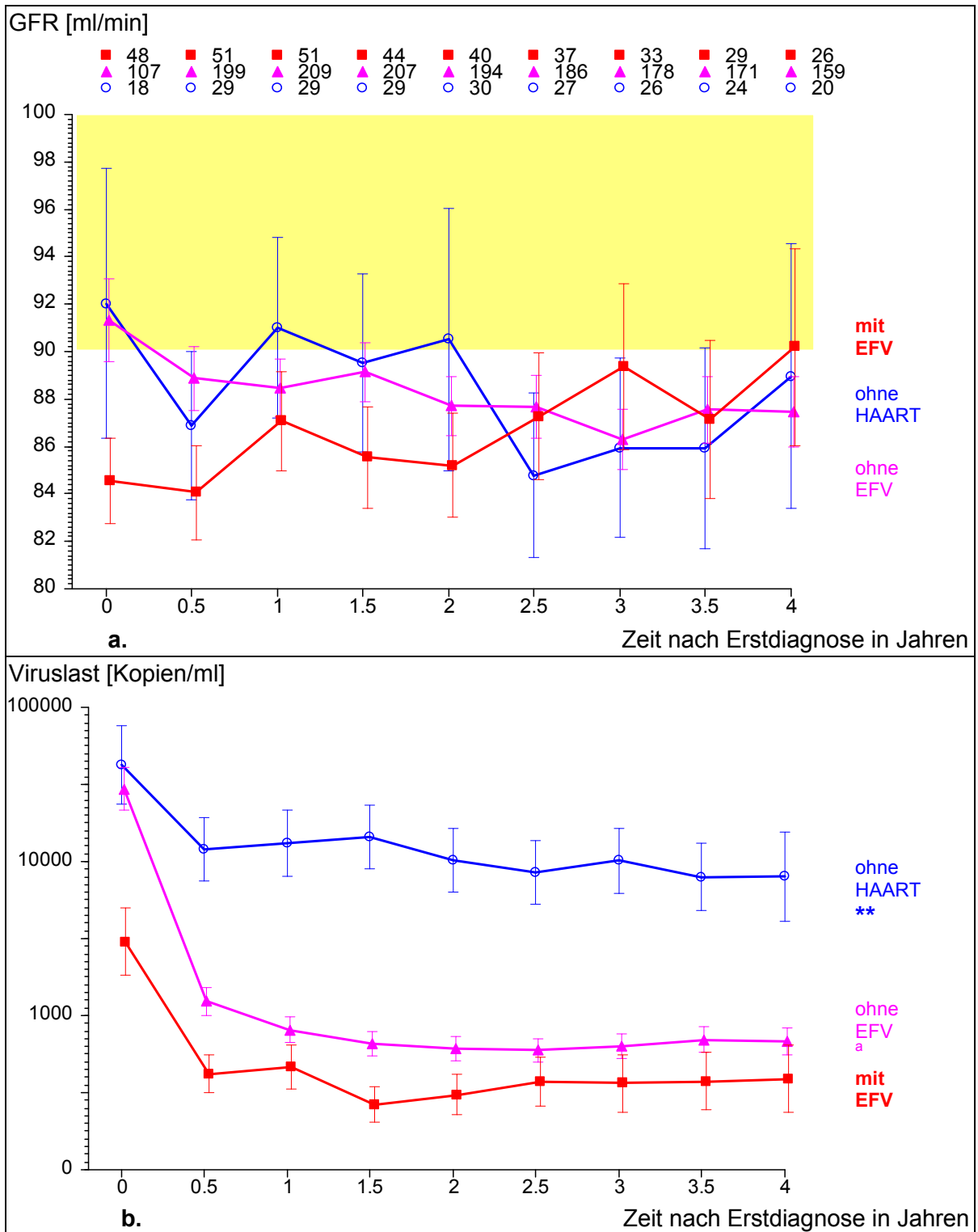


Abbildung 19. Verlauf der GFR (19a.) und der Viruslasten (19b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit EFV, (▲): HAART ohne EFV, (○): keine HAART.
 19a. GFR: HAART mit EFV versus HAART ohne EFV: n.s.,
 HAART mit EFV versus keine HAART: n.s.,
 19b. Viruslast: HAART mit EFV versus HAART ohne EFV: ^ap<0,05,
 HAART mit EFV versus keine HAART: ^{**}p<0.01.

3.6.5 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Tenofovir (Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)

Tabelle 18 (S. 46) beschreibt die Wirkung des Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitors Tenofovir auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mit TDF behandelte Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne TDF, sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 18: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne TDF, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (4 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Viruslast (Tsd. Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit TDF	55	14	80±2	90±3 ^{n.s.,n.s.}	105±4	4,5±2,5	1,2±0,25 ^{n.s., **}	1±0,45
ohne TDF	118	167	94±2	88±2	87±2	40±15	5,15±2	0,8±0,1
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: ** $p < 0,01$ im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^{n.s.} $p > 0,05$ im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne TDF oder
im Vergleich zur Gruppe ohne HAART (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 20a. (S. 47) zeigt die Verläufe der GFR und Abb. 20b. (S. 47) diejenigen der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannten Gruppen: Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit TDF therapiert wurde, unterschied sich hinsichtlich der GFR nicht von der Gruppe mit einer äquivalenten Therapie ohne TDF oder von der Kontrollgruppe ohne jede HAART.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit TDF zur Kontrollgruppe ohne jede HAART ($p < 0,01$) eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten, während kein signifikanter Unterschied zu der mit einer HAART ohne TDF behandelten Gruppe detektiert wurde.

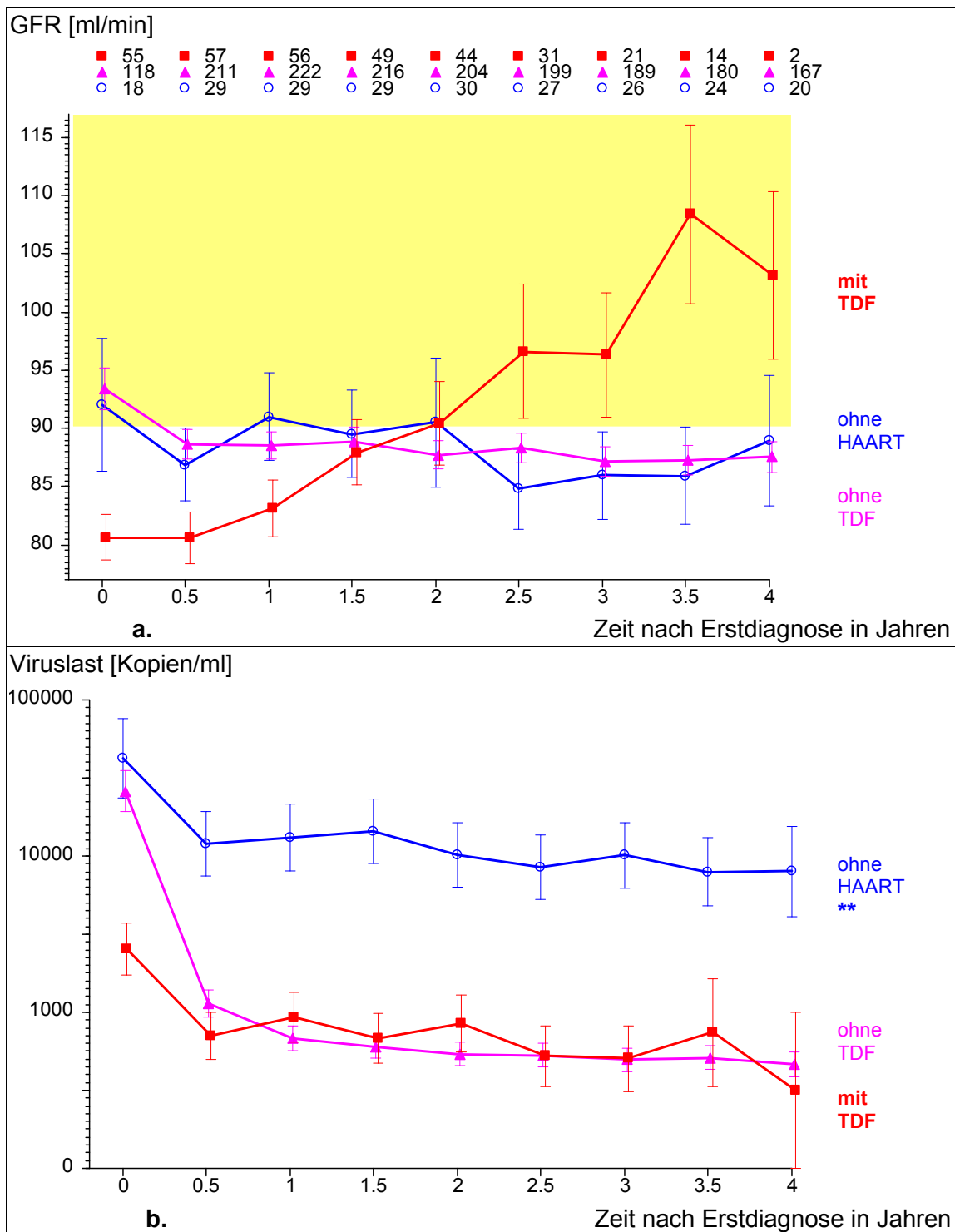


Abbildung 20. Verlauf der GFR (20a.) und der Viruslasten (20b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit TDF, (▲): HAART ohne TDF, (○): keine HAART.
 20a. GFR: HAART mit TDF versus HAART ohne TDF: n.s., HAART mit TDF versus keine HAART: n.s.,
 20b. Viruslast: HAART mit TDF versus HAART ohne TDF: n.s., HAART mit TDF versus keine HAART: **p<0.01.

3.6.6 GFR und Viruslasten im Verlauf mit und ohne Combivir (Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)

Tabelle 19 (S. 48) beschreibt die Wirkung des Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitor Präparates Combivir (AZT + 3TC) auf die GFR und die Viruslast bei Erstdiagnose, gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung und nach Ende der Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mittels Combivir behandelte Gruppe mit einer antiretroviralen Alternativtherapie ohne Combivir sowie mit einer Kontrollgruppe ohne jegliche HAART (siehe zur Definition der Kontrollgruppe S. 16).

Tabelle 19: Patientenzahlen, GFR und Viruslasten unter HAART mit und ohne Combivir, sowie in der Kontrollgruppe ohne jede HAART zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie gemittelt über den gesamten Zeitraum der Beobachtung (4 Jahre).

Gruppen	Anzahl der Patienten		GFR (ml/min) ± SEM			Viruslast (Tsd. Kopien) ± SEM		
	Beginn	Ende	Beginn	gemittelt	Ende	Beginn	gemittelt	Ende
mit Combivir	196	154	91±2	88±2 ^{n.s.,n.s.}	87±2	9±1	1,75±0, ^{n.s.,**}	0,8±0,1
ohne Combivir	15	12	87±3	82±4	78±8	65±35	8,5±4,9	0,25±0,2
Kontrolle	18	20	89±6	88±6	89±6	65±25	20,7±3,3	10±7,5

Signifikanzen: **p<0,01 im Vergleich zur Gruppe ohne HAART
^{n.s.}p>0,05 im Vergleich zur Gruppe ohne HAART oder
im Vergleich zur Gruppe mit HAART ohne Combivir (siehe 2.4, S. 18).

Die Abbildung 21a. (S. 49) zeigt die Verläufe der GFR und Abb. 21b. (S. 49) die der Viruslasten in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose.

Dargestellt sind die Befunde der oben genannten Gruppen: Die Gruppe derjenigen Patienten, welche mit Combivir therapiert wurde, wies im Vergleich zur äquivalenten Therapie ohne Combivir, sowie zur Kontrollgruppe ohne jede HAART keine signifikant GFR auf.

Bei den Verläufen der Viruslasten zeigte sich in dem Vergleich der Therapiegruppe mit Combivir zur Kontrollgruppe ohne jede HAART eine signifikante Reduktion der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Viruslasten (p<0,01), während kein signifikanter Unterschied zu der mit einer HAART ohne Combivir behandelten Gruppe detektiert wurde.

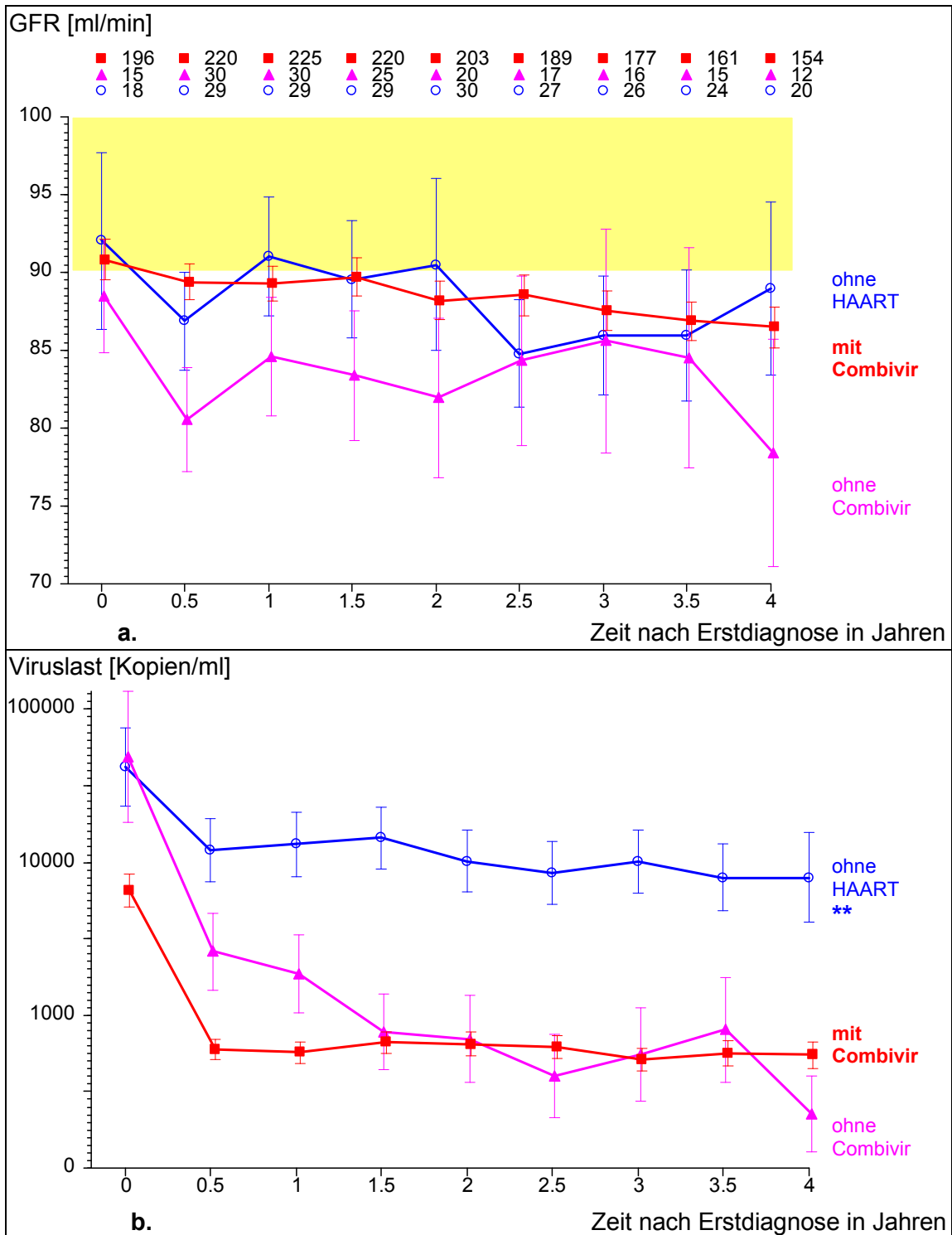


Abbildung 21. Verlauf der GFR (21a.) und der Viruslasten (21b.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnose in Jahren. (■): HAART mit Combivir, (▲): HAART ohne Combivir, (○): keine HAART.
 21a. GFR: HAART mit Combivir versus HAART ohne Combivir: n.s.,
 HAART mit Combivir versus keine HAART: n.s.,
 21b. Viruslast: HAART mit Combivir versus HAART ohne Combivir: n.s.,
 HAART mit Combivir versus keine HAART: **p<0.01

4.0 Diskussion

4.1 Einführung

4.1.1 Ziel der Untersuchung

In dieser Arbeit wurde an nach Erstdiagnosezeiträumen klassifizierten Patientengruppen die Ausprägung der HIV-Infektion mit Hilfe von Surrogatmarkern dargestellt [34] und anhand von sechs repräsentativen antiretroviralen Substanzen untersucht, ob die Zusammensetzung der individuellen Medikation (HAART) eine Auswirkung auf die Entwicklung der CD4-Zellzahlen, der Viruslasten und der glomerulären Filtrationsraten hat. Dabei wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter und HIV-Risikokonstellation auf die renale Funktionseinschränkung untersucht. Einzelne Patienten wurden über 20 Jahre nachbeobachtet.

4.1.2 Surrogatmarker der HIV-Infektion (CDC-Klassifikation, CD4+-Zellzahl, Viruslasten)

Bei der Erstuntersuchung wurde die CDC-Klasse der Patienten ermittelt (Tab. 6, S. 22). Fast 50% der Patienten befanden sich bei Erstuntersuchung im CDC-Stadium A. Damit stellten diese einen signifikant größeren Anteil als die beiden anderen CDC-Stadien. 18,0% (64) der Patienten befanden sich bei Erstdiagnose im AIDS-Stadium (Tab. 6, S. 22). Unsere Daten sind mit den Meldezahlen des RKI von 2011 [71] vergleichbar.

Die CD4+-Lymphozytenzahlen stiegen über die gesamte Beobachtungszeit hinweg sukzessive an und lagen durchgehend bei allen von uns untersuchten Patienten oberhalb von 200 Zellen/ μ l (Abb. 4, S. 22). Da in dem Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung neue Therapieschemata in Gebrauch kamen (Tab. 13, S.37), wurden – um den möglichen Einfluss der Veränderung der eingesetzten Therapieschemata zu verdeutlichen – drei Gruppen gebildet, welche die Diagnosezeiträume repräsentieren (Abb. 5, S. 24).

Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass Patienten aus der späten Diagnosegruppe (2001 bis 2005) signifikant höhere CD4-Zellzahlen aufwiesen als die beiden früher diagnostizierten Gruppen (Diagnosezeiträume 1985-1995 und 1996-2000). Die frühen Gruppen zeigten im Vergleich zu der späteren Gruppe zwar signifikant niedrigere Mittelwerte der CD4-Zellen (Tab. 7, S. 23), allerdings lagen die Werte der frühen Gruppen auch durchgehend oberhalb der kritischen Grenze von 200 Kopien/ml. Die über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelte CD4+-Zellzahl lag bei der untersuchten Kohorte auf einem hohen Niveau (428 ± 20 Zellen/ μ l). Dies deutet auf eine effektive Therapie des untersuchten Patientenkollektivs während aller drei untersuchten Diagnosezeiträume. In der Studie von Janakiraman et al. wurden für Männer CD4-Zellzahlen von 299 ± 297 Zellen/ μ l und für Frauen 312 ± 291 Zellen/ μ l berichtet [45]. Demgegenüber liegen die CD4-Zellzahlen der für diese Arbeit untersuchten Kohorte deutlich höher und wiesen eine wesentlich geringere Schwankungsbreite auf. Die von Menezes et al. untersuchte Kohorte ($n=213$) wies mit 569 ± 269 CD4-Zellen/ mm^3 einen höheren Mittelwert als die für diese Arbeit untersuchte, jedoch eine wesentlich größere Streuung als die in dieser Arbeit beschriebenen Kohorte auf [63]. Das lässt darauf schließen, dass die für die vorliegende Arbeit untersuchte Kohorte konstant relativ gut behandelt war. Empfohlen wird mit einer HAART zu beginnen, sollte die CD4+-Zellzahl unter 350 Zellen/ μ l sinken und/oder gleichzeitig eine AIDS-definierende Erkrankung vorliegen [81].

Die in dieser Untersuchung über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelte Viruslast lag auf einem sehr niedrigen Niveau (unter 500 ± 150 Kopien/ml) (Abb. 6, S. 25). Die Differenzierung der Verläufe der Viruslasten nach Zeiträumen der Erstdiagnose (Abb. 7, S. 26) lässt darauf schließen, dass mit HAART eine Suppression der Virämie gelingt.

Die hohen CD4+-Zellzahlen (Abb. 4, S. 22) und die niedrigen Viruslasten (Abb. 6, S. 25) spiegeln wieder, dass angestrebt wurde, mittels HAART die initialen Viruslasten zeitnah abzusenken und den Immunstatus der Patienten zu stabilisieren. Das Ziel ist eine Senkung der Viruslast mittels HAART unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Testes zu erreichen. Die gute

Kompensation der HIV-Infektion hat im Allgemeinen und sicher auch in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte eine Bedeutung für die Nierenfunktion: Izzedine beschrieb die Assoziation zwischen steigenden Viruslasten und HIV-induzierter Nephropathie [44]. Andererseits führt der zeitnahe Beginn der HAART-Therapie bei therapienaiven Patienten zur Verbesserung der Effizienz der Medikamente in Bezug auf die Nierenfunktion [76,81]. Ebenso könnte auch eine bei beginnenden Nebenwirkungen gezielte Therapieumstellung auf ein Äquivalentmedikament dazu geführt haben, dass die maximale Effektivität der HAART erreicht werden konnte und sich potentielle Nebenwirkungen zurückbildeten [2,62,79].

91,58% (n=326) bis 94,95% (n=338) des für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektivs wurden über den Beobachtungszeitraum mittels HAART behandelt.

4.1.3 Entwicklung der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Zeitraum der Diagnose der HIV-Infektion

Den für diese Arbeit erhobenen Daten zufolge ist die Entwicklung der GFR nach Diagnose der HIV-Infektion abhängig vom Zeitraum der Erstdiagnose: Die glomeruläre Filtrationsrate steigt nach Erstdiagnose der HIV-Infektion früher an, wenn die Diagnose in einem späteren Kalenderjahr gestellt wurde (siehe Abb. 10, S. 29). Die günstigere Entwicklung ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei den für diese Arbeit Untersuchten in späteren Kalenderjahren früher effektivere und / oder weniger toxische antiretrovirale Substanzen eingesetzt wurden. Publikationen zur GFR-Entwicklung in Abhängigkeit vom Kalenderjahr der Erstdiagnose waren nicht zu eruieren.

4.1.4 Nierenfunktionseinschränkungen in der Gesamtpopulation im Vergleich zu HIV-Infizierten

Coresh et al. dokumentierten in einer randomisierten Studie [20] für die Bevölkerung eine Prävalenz einer CKD von 11% an 15625 erwachsenen US Bürgern über 20 Jahre (einschließlich der HIV-Infizierten). Sie fanden signifikant höhere bis zu $\geq 17 \text{ ml/min/1.73m}^2$ GFR-Werte als in der für diese Arbeit

untersuchten Kohorte (Tab. 8, S. 31). Die von der National Kidney Foundation (NKF) dokumentierten altersabhängigen mittleren GFR der Gesamtpopulation [48] lagen im Vergleich zu denjenigen der hiermit vorgelegten Arbeit signifikant höher. Dass das Niveau der GFR in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte niedriger liegt, als in den von Coresh et al. [20] und der NKF [48] untersuchten Kohorten, könnte durch den in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte höheren Anteil HIV-Infizierter erklärt werden.

Von den für diese Arbeit untersuchten 356 HIV-Patienten litten 13,2% an einer Niereninsuffizienz, 0,3% an einer eingeschränkten Nierenfunktion im Stadium I, 12,6% im Stadium II und 0,3% im Stadium III (Tab. 9, S. 31), jedoch keiner an einer Niereninsuffizienz in den Stadien IV oder V. Demgegenüber fanden sich 24% der Patienten der Studie von Fernando et al. an 400 HIV-Infizierten mit einer Niereninsuffizienz. Fernando et al. fanden folgende Stadien-Differenzierung: 10% Stadium I, 4,75% Stadium II, 7,25% Stadium III, 1% Stadium IV und 2% der Patienten wurden in das Stadium V eingeordnet [29], während in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte keine Patienten in den Stadien IV und V gefunden wurden. Möglicherweise trägt der in der Studie von Fernando et al. höhere Anteil an Hypertonikern (n=101, 25,25%) im Vergleich zum Anteil der Hypertoniker der hiermit vorgelegten Arbeit (n= 59, 16,6%) zum häufigeren Vorliegen der Niereninsuffizienz bei [29].

2009 führten Menezes et al. eine sechs Monate dauernde Untersuchung durch, von der Adipöse, Mangelernährte, Amputierte, Paraplege und zuvor Niereninsuffiziente, Leberinsuffiziente und Schwangere ausgeschlossen waren [63]. Bei den 213 untersuchten Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, die ambulant ≥ 12 Monate mittels HAART behandelt worden waren und eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/mm³ und CD4-Zellzahlen von ≥ 200 /mm³ aufwiesen, fanden die Autoren bei Definition der Niereninsuffizienz als eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m², über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bei 8,4% eine Niereninsuffizienz und identifizierten als Risikofaktoren u.a. eine arterielle Hypertonie (20,7% der Kohorte) und Therapie mit Tenofovir [63]. Dass diese Untersuchung weniger Niereninsuffiziente findet, als das in der hiermit vorgelegten Arbeit der Fall war, liegt in der anderen Definition der

Niereninsuffizienz und der sehr selektiven Auswahl der Studienpopulation begründet.

4.1.5 Einfluss der mitochondrialen Toxizität der HAART auf die Nierenfunktion

Studien, welche die mitochondriale Toxizität bei HIV-Infizierten untersuchten, zeigten eine 30%ige Prävalenz für eine anormale Nierenfunktion [35,55]. Diese wurde als pathologische Proteinausscheidung und/oder signifikantem Absinken der GFR bei HIV-Infizierten definiert. Es wurde angenommen, dass diese möglicherweise durch eine mitochondriale Toxizität der HAART zustande kam [77,88]. Lebrecht et al. und Saumoy et al. wiesen eine renale Tubulopathie durch mitochondriale Toxizität unter TDF nach [55,77].

In unserer Untersuchung traten GFR-Verluste unter Indinavir (Abb. 16a, S. 39) und Combivir (Abb. 21a, S. 49) auf, was den Eindruck der mitochondrialen Toxizität verstärkte, aber auch die Vermutung erhärtete, dass ein multifaktorielles Geschehen vorliegt.

4.1.6 Einfluss des Geschlechtes auf die GFR

Die mittlere GFR (Abb. 11, S. 30) von $89 \pm 2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei den 254 Männern in unserer Untersuchung unterschied sich signifikant von den ermittelten Werten der 102 Frauen mit $83 \pm 3 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Tab. 4, S. 20). Diese Ergebnisse entsprachen denjenigen der Choi Studie [14], wobei in dieser Studie hauptsächlich HIV-positive Männer auf die Assoziation zwischen Nierenfunktionsverlust und Langzeitnebenwirkungen der HAART untersucht wurden [14]. Gardner beschrieb in seiner Untersuchung den Serumkreatininverlust und die Einschränkung der Nierenfunktion bei HIV-infizierten Frauen [32], Franceschini et al. zeigten anhand des Vergleiches zwischen männlichen und weiblichen HIV-Infizierten, dass Männer mit 68% häufiger an einem akuten Nierenversagen oder an einer chronischen Nierenerkrankung litten, als HIV-positive Frauen [28]. Allerdings lagen die Serumkreatinin-Konzentrationen bei den Männern tendenziell höher als bei Frauen [28].

4.1.7 Einfluss des Lebensalters auf die GFR

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich mit steigendem Lebensalter ein signifikantes Absinken der GFR (Tab. 8, S. 31). Alle Altersgruppen zeigten im Vergleich zu den benachbarten Altersgruppen signifikante Abweichungen der über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelten GFR (Tab 8, S. 31). Interessant sind die Vergleiche der über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelten GFR-Werte der Altersklassen der für diese Arbeit untersuchten Kohorte mit denjenigen der Gesamtpopulation nach Coresh et al. [20]. Während der Unterschied der GFR-Werte der Populationen in der jüngsten Altersklasse besonders groß ausfällt, ist derjenige in der ältesten Altersklasse am geringsten (Tab 8, S. 31). Dies legt nahe, dass zwar auch in der für diese Arbeit untersuchten Population die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter sukzessive abnimmt, jedoch geringer als in der Gesamtpopulation (Tab 8, S. 31).

4.1.8 Einfluss der HIV-Risikokonstellation auf die GFR

In der hiermit vorgelegten Untersuchung wurde bei den Hämophiliepatienten eine signifikant höhere GFR gemessen als in allen anderen Risikogruppen (s. Abschnitt 3.5.4, Abb. 13, S. 33). Kulkarni et al. und Prentice et al. dokumentierten bei Hämophiliepatienten mit HIV-Infektion eine Assoziation zwischen Entwicklung einer Nierenfunktionseinschränkung (akut und/oder chronisch) und Hämophilie [50,72]. Kulkarni et al. untersuchten 3422 HIV- bzw. HepC- infizierte Hämophiliepatienten über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren und fanden bei 2,9% der Patienten eine reduzierte GFR [54]. Gründe für die im Vergleich eher guten GFR-Werte der für diese Arbeit untersuchten Hämophiliepatienten liegen möglicherweise in der Größe der Gruppe von nur 19 Patienten und an der jungen Altersstruktur.

Die GFR der für diese Arbeit untersuchten drogenabhängigen Patienten lag signifikant höher als diejenigen der heterosexuellen, homosexuellen und der Patienten aus Hochprävalenzgebieten (Abb. 13, S. 33). Rhee et al. zeigten in ihrer Vergleichsstudie an 287 Patienten (36,9% drogenabhängigen HIV-Infizierte, 33,4% nicht infizierte drogenabhängige Patienten, 13,2% drogenabhängige HIV-negative Patienten und 16,5% gesunde Patienten), dass

die Inzidenz der Entwicklung einer Proteinurie sowie einer Nierenfunktionsstörung bei HIV-positiven Patienten mit sowie ohne Drogenabusus signifikant erhöht war [74]. Die Befunde der hiermit vorgelegten Arbeit weichen von den publizierten Daten ab: Hämophilie und Drogenabhängigkeit sind in der hiermit vorgelegten Arbeit mit einer besseren GFR assoziiert, als die übrigen Risiken für eine HIV-Infektion. Hämophilie und Drogenabhängigkeit sind in früher publizierten Arbeiten eher mit schlechterer Nierenfunktion assoziiert [54,74].

4.1.9 Einfluss der CD4+-Zellzahlen und der Viruslasten auf die GFR

Eine progredient fortschreitende HIV-Infektion zeigt oft ungünstige Auswirkungen auf die Nierenfunktion, wobei niedrige CD4+-Lymphozytenzahlen mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, an einer CKD zu erkranken [45]. Janakiraman et al. untersuchten 104 HIV-positive Patienten mit einer mittleren CD4-Zellzahl von 310 ± 297 Zellen/mm³ über einen Zeitraum von 25 Monaten. Für diese Arbeit untersuchte Patienten zeigten im Vergleich zur Untersuchung von Janakiraman ähnlich hohe CD4+-Lymphozytenzahlen (428 ± 20 Zellen/ μ l) und niedrige Viruslasten [44,45], was auf eine gut kompensierte HIV-Infektion hinweist, sowie im Vergleich zu anderen Untersuchungen auch relativ gute GFR-Werte [31]. Bei Patienten, welche in dieser Arbeit der Kontrollgruppe zugeordnet und zu keinem Zeitpunkt dieser Untersuchung antiretroviral therapiert wurden, wurden im Vergleich höhere mittlere Viruslasten ermittelt (Abschnitte 3.6.1 bis 3.6.6, Tabellen 14 bis 19, S. 38 bis S. 48 und Abbildungen 16 bis 21, S. 39 bis S. 49).

4.2 Einfluss der hoch-aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf GFR und Viruslast

In dieser Arbeit wurden Patienten beobachtet, die jeweils eine von sechs antiretroviralen Substanzen eingenommen hatten. Aus den Wirkstoffklassen wurden zwei PIs, zwei NNRTIs und zwei NRTIs ausgewählt und jeweils einer Kontrollgruppe sowie einer Therapiegruppe ohne die jeweils untersuchte

antiretrovirale Substanz gegenübergestellt (Abb. 16a. + 16b. bis 21a. + 21b., S. 39 - 49).

Drechsler et al. [25] konnten in ihrer Untersuchung die Nephrotoxizität bestimmter Substanzen der HAART sowie die Effektivität der Medikation nach Umstellung auf äquivalente Substanzen nachweisen. Izzedine et al. zeigten 2005 in einer Doppelblindstudie im Vergleich von Stavudine (n=301 Patienten) mit Tenofovir (n=299 Patienten) über 144 Wochen Beobachtungszeit bei 600 Patienten kein signifikantes Absinken der GFR und keine Entstehung eines medikamentös induzierten Fanconi-Syndroms [41].

Hall et al. beschreiben die Entwicklung einer Tubulopathie unter HAART [37]. Boubaker et al. zeigten anhand ihrer Untersuchungen an 106 HIV-positiven Patienten, die mit IDV behandelt wurden, das Auftreten von Kristallurien nach 36 Wochen Therapie [7]. Diese Autoren fanden bei 18,6 % (n=20) Kristallurien und bei 62% (n=65) eine progrediente Niereninsuffizienz.

Patienten, welche mit Atazanavir und Tenofovir therapiert wurden, zeigten im Vergleich zu den anderen vier Untersuchungsgruppen konstante bzw. geringfügige Verluste der GFR-Verläufe sowie signifikante Reduktionen der Viruslasten (Tab.15, S. 40, Abb. 17a. + 17b., S. 41; Tab. 18, S. 46, Abb. 20a + 20b., S. 47). Die Literatur zeigt übereinstimmend, dass renale Auswirkungen durch verschiedene HAART-Schemata [2] bei therapienaiven HIV-positiven Patienten sehr häufig zur Umstellung der ersten HAART-Therapie auf äquivalente Substanzen führen [21,25].

4.2.1 Einfluss von Indinavir (PI) auf GFR und Viruslast

In der hiermit vorgelegten Untersuchung zeigten die mit Indinavir therapierten Patienten nach vier Untersuchungsjahren GFR-Verluste. Zwar zeigten die mit Indinavir therapierten Patienten eine Reduktion der Viruslasten, welche vergleichbar war mit der mittleren Viruslast denjenigen der mit einem äquivalenten Medikament behandelten Gruppe (Abb. 16, S. 39), allerdings wurden unabhängig von dem eingesetzten antiretroviralen Wirkstoff bei allen Therapiegruppen ähnliche Ergebnisse erzielt. Dies wurde entsprechend in der Literatur beschrieben. Boubaker et al. zeigten 2004 ausgeprägte renale

Funktionsveränderungen unter IDV mit GFR-Verlusten und Reduktionen der Viruslasten, welche mit den Ergebnissen der hiermit vorgelegten Arbeit vergleichbar waren [7].

4.2.2 Einfluss von Atazanavir (PI) auf GFR und Viruslast

Unter Therapie mit AZV zeigte sich in dieser Untersuchung eine nur geringe Verringerung der GFR (Tab. 15, S. 40; Abb. 17, S. 41). Für PIs ist bekannt, dass sie ausgeprägte renale Funktionsstörungen auslösen können. Chan-Tack et al. untersuchten 30 Patienten mit Atazanavir-assoziiertes Nephrolithiasis [13]. Izzedine beschreibt Fälle mit unter AZV entstandener Kristallurie und dadurch ausgelöster chronischer Niereninsuffizienz [42]. Alle für diese Arbeit untersuchten Patienten, welche mit AZV therapiert wurden, erhielten höchstens drei Jahre diesen PI. Der Einfluss von Atazanavir auf die Reduktion der Viruslast war signifikant, was möglicherweise zum Erhalt der Nierenfunktion bei HIV-Infekt beiträgt. Dass die Nierenfunktion unter AZV konstant blieb bzw. sich nur geringfügig verschlechterte, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Patienten, bei denen sich unter AZV eine Nierenfunktionseinschränkung entwickelte, auf andere Präparate umgestellt und nur solche Patienten weiterhin mit AZV behandelt wurden, die unter dieser Therapie keine Reduktion der Nierenfunktion aufwiesen.

4.2.3 Einfluss von NNRTIs auf GFR und Viruslast

Cilhar et al. konnten nachweisen, dass die Behandlung mit NNRTIs durch Vermittlung des Transporters für organische Anionen Typ 1 eine nephrotoxische Wirkung auf die Niere ausübt [16]. Abrescia et al. beschreiben die hepatotoxischen Nebenwirkungen von einer auf Efavirenz basierenden Therapie bei HIV-infizierten Patientinnen, welche zusätzlich an einer Hepatitis-C litten [1]. Arribas et al. analysierten über 144 Wochen Behandlungsgruppen, die ausschließlich mit NRTIs behandelt wurden und verglichen diese mit Kombinationstherapiegruppen mit NNRTI und NRTI. In beiden Studien sanken die GFR-Werte [1,4]. In der hiermit vorgelegten Untersuchung zeigten die beiden ausgewählten NNRTIs gute Reduktionen der Viruslasten und konstante

GFR-Werte (Abb. 18, S. 43 und Abb. 19, S. 45), welche mit den GFR-Werten aus der Literatur vergleichbar waren [1,4].

4.2.4 Einfluss von Tenofovir (NRTI) auf GFR und Viruslast

Barrios et al., Callens et al. Coca et al. und Gaspar et al. [6,9,18,33] zeigten, dass die GFR unter Einsatz von NRTIs (z.B. mit Tenofovir) unter $90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ absinkt. Gallant et al. beschreiben renale Funktionseinschränkungen bis hin zum akuten Nierenversagen bzw. zu chronischer Niereninsuffizienz nach HAART-Therapie mit TDF [30,43]. Ter Heine et al. dokumentierten in einem Fallbericht nach Verabreichung einer TDF-Monotherapie über einen Monat die Umstellung auf eine äquivalente Therapie wegen einer durch Tenofovir hervorgerufenen akuten Niereninsuffizienz [84]. Callens et al. und Karras et al. beschreiben in ihren Untersuchungen die Entwicklung von Rhabdomyolysen mit akutem Nierenversagen und hohem Lethalitätsrisiko sowie die Entstehung eines Fanconi-Syndroms in drei Fällen von TDF-Therapie [9,49]. Izzedine et al. untersuchten in ihrer randomisierten Doppel-Blind-Studie HIV-infizierte Patienten, welche eine Langzeit-TDF-Therapie erhielten. Die GFR sank bei Fortführung der TDF-Therapie und mit fortschreitendem Alter der Studienteilnehmer sukzessive ab [41,43]. Young et al. beschreiben Behandlungen mit Tenofovir ohne signifikante Verluste von GFR [90]. Bei denjenigen Patienten der hiermit vorgelegten Untersuchung, welche mit Tenofovir behandelt wurden, konnten konstante GFR-Werte festgestellt werden (Abb. 20, S. 47). In der hiermit vorgelegten Untersuchung wurde eine über die Beobachtungszeit gemittelte GFR von $90\pm 3\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ festgestellt. Die Ergebnisse der hiermit vorgelegten Arbeit korrelierten mit den geringfügigen Verringerungen der GFR und den guten Reduktionen der Viruslasten unter HAART der Studien von Izzedine et al. und Young et al [41,43,90].

4.2.5 Einfluss von Combivir (3TC + AZT) (NRTI) auf GFR und Viruslast

NRTIs sind bekannt für ihre nephrotoxischen Nebenwirkungen. Studien zeigen unter AZT entstandene assoziierte Nierensteinleiden mit Absinken der GFR und

Notwendigkeit eines Abbruchs der Behandlung bzw. Umstellung auf ein äquivalentes Medikament [13]. Combivir hatte in der Untersuchung von Anderson et al. bei Männern und Frauen unterschiedliche Auswirkungen auf die Viruslasten [3]:

In der vorliegenden Arbeit hatte der Einsatz von Combivir ein Absinken der GFR und der Viruslasten zur Folge (Tab. 19, S. 48, Abb. 21, S. 49). Beim weiblichen Geschlecht wurden stärkere Verminderungen der Viruslast beobachtet. Dies entspricht den Beobachtungen von Coresh et al. [20] und den für diese Arbeit erhobenen Daten (Abb. 11, S. 30).

5.0 Die wichtigsten Aspekte dieser Arbeit

5.1 Status der HIV-Infektion in der für diese Arbeit untersuchten Kohorte

In dieser Untersuchung wurde anhand der niedrigen Viruslasten sowie der nur langsam ansteigenden CD4+-Zellzahlen eine geringe Progredienz der HIV-Infektion dokumentiert. Dies spiegelt sich in den niedrigen CDC-Stadien wieder (Tab. 6, S. 22). Je später der Zeitraum der Erstdiagnose der HIV-Infektion, desto niedriger lag die CD4-Zellzahl zu Beginn und desto höher die CD4-Zellzahl gegen Ende der Beobachtung (Tab. 7, S. 23). Je später der Zeitraum der Erstdiagnose der HIV-Infektion, desto niedriger waren die Viruslasten (Abb. 7, S. 26).

5.2 Nierenfunktion

Die Entwicklung der GFR nach Diagnose der HIV-Infektion ist abhängig vom Kalenderjahr der Erstdiagnose (Abb. 10, S. 29).

Die für diese Arbeit untersuchten Frauen waren signifikant jünger (Tab. 4, S. 20) und hatten signifikant geringere mittlere glomeruläre Filtrationsraten (Abb. 11, S. 30) als die für diese Arbeit untersuchten Männer.

Bei 13,2% der für diese Arbeit untersuchten Patienten wurde eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium I, II und III der Niereninsuffizienz nachgewiesen (Tab. 1, S. 3, Tab. 9, S. 31).

Bei Männern ist die Höhe der GFR in unterschiedlichen HIV-Risikogruppen verschieden: Die besten glomerulären Filtrationsraten zeigten sich in der Gruppe der Hämophilen. Allerdings glichen sich die mittleren glomerulären Filtrationsraten der verschiedenen HIV-Risikogruppen im Lauf der 10 Jahre der Beobachtung an (Tab. 10, S. 33; Abb. 13, S. 33).

5.3 Schlussfolgerung

Das Geschlecht des Patienten, die Risikokonstellation für den Erwerb einer HIV-Infektion, das Kalenderjahr und die Qualität der Betreuung des Patienten (z.B. Kompensation der HIV-Infektion, Art der retroviralen Substanzen), sind für die Entwicklung der Nierenfunktion von Bedeutung.

6.0 Literaturverzeichnis

- 1 Abrescia N, D' Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naive female AIDS patient without hepatitis co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:763-765.
- 2 Ammessari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2001; 23:29-43.
- 3 Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003; 17:2159-2168.
- 4 Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2008; 47:74-78.
- 5 Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfurtide. *J AM Acad Dermatol* 2003; 49:826-831.
- 6 Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity HIV infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-963.
- 7 Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS* 2004; 12:249-254.
- 8 Bruggeman LA, Nelson PJ. Controversies in the pathogenesis of HIV-associated renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:574-581.
- 9 Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including TNF. *J Inf* 2003; 47:262-263.
- 10 Center for Disease Control and Prevention (CDC). Acute HIV infection New York City 2008. *MMWR* 2009; 58:1296-1299.
- 11 Center for Disease Control. International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome-Europe. *MMWR* 1985; 34:147.

- 12 Center for Disease Control. Opportunistic Infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR* 1982; 31:353.
- 13 Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and drug Administration's adverse event reporting system. *AIDS* 2007; 21:1215-1218.
- 14 Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. Large observational study, composed primarily of men that showed an association between acute kidney injury in HIV-infected individuals and several long-term outcomes. *Kidney Int* 2010; 78:478-485.
- 15 Choi AI, Rodriguez RA, Bachetti P, et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1633-1639.
- 16 Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotideanalogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001; 20:641-648.
- 17 Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfurtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18:1137-1146.
- 18 Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002; 324:342-344.
- 19 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- 20 Coresh J, Astor BC, Mc Quillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.
- 21 D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons of Discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART)

- regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
- 22 Dauer, B.: Protease inhibitors: the current status. *Journal of HIV-Therapy* 2005; 10:72-74.
- 23 Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-NR.: 055-001, Klassifikation S2k, Federführend: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Version 04_2012.2 vom 22.02.2012.
- 24 Di Biagio A, Rosso R, Monteforte P, Russo R, Rovetta G, Viscoli C. Whole body bone scintigraphy in tenofovir-related osteomalacia: a case report. *J Med Case reports* 2009; 3:8136.
- 25 Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy; a review. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1219-1230.
- 26 Earle KE, Seneveratne T, Shaker J, et al. Fanconi's syndrome in HIV + adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19:714-721.
- 27 Eustace JA, Nuernberger E, Choi M, Scheel PJ Jr, Moore R, Briggs WA. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 2000; 58:1253-1260.
- 28 Franceschini N, Napravnik S, Eron JJr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and ethnology of acute renal failure among ambulatory HIV infected patients. *Kidney international* 2005; 67:393-403.
- 29 Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *AM J Med Sci* 2008; 335:89-94.
- 30 Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009; 23:1971-1975.
- 31 Gallant JE, Parish MA, Ketuly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1194-1198.
- 32 Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or evaluated serum

- creatinine and mortality in HIV-infected woman. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:203-209.
- 33 Gaspar G, Monero A, Garcia-Reyne A, de Guzman M, et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004, 18:351-352.
- 34 Ghani AC, de Wolf F, Furguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2001; 28:226-231.
- 35 Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Francheschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1559-1585.
- 36 Haas M, Sandhana K, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with „lupus-like“ features: A clinicopathologic study of cases. *Kidney International* 2005; 67:1381-1390.
- 37 Hall AM, Edwards SG, Lapsley M, Connolly JO, Chetty K, O'Farrell S, Unwin RJ, Williams IG. Subclinical Tubular Injury in HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy: A Cross-sectional Analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1034-1042.
- 38 Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-570.
- 39 Izzedine H, Correspondence *AIDS* 2006; 20:949-958.
- 40 Izzedine H, Harris M, Perazella MA: The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5:563-573.
- 41 Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:743-746.

- 42 Izzedine H, M'rad MB, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS* 2007; 21:2357-2358.
- 43 Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-1076.
- 44 Izzedine H, Wirden M, Launay-Vacher V. Viral load and HIV-associated nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 353:1072-1074.
- 45 Janakiraman H, Abraham G, Matthew M, Kuruvilla S, Panikar V, Solomon S, Kumaraswamy, Seshan SV, Lesley N. Correlation of CD4 counts with renal disease in HIV positive patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008; 19:603-607.
- 46 Jones CY, Jones CA, Wilson IB, et al. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the Nutrition for Healthy Living Study. *AM J Kidney Dis* 2008; 51:914-924.
- 47 Jones R, Stebbing J, Nelson M, et al. Renal dysfunction with tenofovir with disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimes is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2004; 37:1489-1495.
- 48 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-266.
- 49 Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-1073.
- 50 Katsarou O, Touloumi G, Antoniou A, Kouramba A, Hatzakis A, Karafoulidou A: Progression of HIV infection in the post-HAART era among a cohort of HIV+ Greek haemophilia patients. *Haemophilia.* 2005; 11:360-365.
- 51 Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by co administration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:654-660.
- 52 Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, et al. Tenofovir renal toxicity target mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest* 2009; 89:513-519.

- 53 Krents HB et al. Changing mortality rates and causes of death for HIV infected individuals living in Southern Alberta, Canada, from 1984 to 2003. *HIV Medicine* 2005; 6:99-106.
- 54 Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B; Haemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9:703-710.
- 55 Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:258-263.
- 56 Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation and estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53:766-772.
- 57 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. This study by the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration generated a new more accurate and precise equation for estimation kidney function in the general population: the ckd-EPI equation. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
- 58 Libre JM, Falco V, Tural C, Negredo E, Pineda JA, Muñoz J, Ortega E, Videla S, Sirera G, Martinez E, Miralles C, Iribarren J, Galindo MJ, Domingo P, D'Arminio-Monforte A, Miro JM, Clotet B. The changing face of HIV/AIDS in treated patients. *Curr HIV Res* 2009; 7:365-377.
- 59 Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; 18:541.
- 60 Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000; 181:872-880.
- 61 Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med* 2006; 21:C3-C5.

- 62 Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension study. *AIDS* 2004; 18:1029-1036.
- 63 Menezes AM, Torelly J Jr, Real L, Bay M, Poeta J, Sprinz E. Prevalence and risk factors associated to chronic kidney disease in HIV-infected patients on HAART and undetectable viral load in Brazil. *PloS One*. 2011; 6(10):e26042.
- 64 Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
- 65 Morelle J, Labriola L, Lambert M, Cosyns JP, Jouret F, Jadoul M. Tenofovir-related acute kidney injury and proximal tubule dysfunction precipitated by diclofenac: a case of drug-drug interaction. *Clin Nephrol* 2009; 71:567-570.
- 66 Nebuloni M, Barbiano di Belgiojoso G, Genderini A, Tosoni A, L N, Riani, Heidempergher M, Zerbi P, Vago L. Glomerular lesions in HIV-positive patients: a 20-year biopsy experience from Northern Italy. *Clin Nephrol* 2009; 72:38-45.
- 67 Nguyen MT, Maynard SE, Kimmel PL. Misimplications of commonly used kidney equations: renal physiology in practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:528-534.
- 68 Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy KE. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10:343-50.
- 69 Parkhie SM, Fine DM, Lucas GM, Atta MG. Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:798-804.
- 70 Perrot S, Aslangul E, Swebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune c. Bonepain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:72-74.

- 71 Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of seven cases. *J Acquir Immune Def Syndr* 2004; 35:269-273.
- 72 Prentice CRM, Lindsay RM, Barr RD et al. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. *Q J Med* 1971; 40(157):47-61.
- 73 Ray AS, Cihlar Trobinson KL, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3297-3304.
- 74 Rhee MS, Schmid CH, Stevens LA, Forrester JE. Risk factors for proteinuria in HIV-infected and -uninfected Hispanic drug users. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:683-690.
- 75 Robert Koch Institut HIV/ AIDS-Eckdaten und Trends; Epidemiologisches Bulletin N.46. Epidemiologische Kurzinformation des AIDS-Zentrums im Robert-Koch-Institut. AIDS/ HIV, Jahresbericht 2011, Bericht des AIDS-Zentrums im Robert Koch Institut über aktuelle epidemiologische Daten. *Epi Bulletin* 2011; 46:421.
- 76 Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of Emtricitabin vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:180-189.
- 77 Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18:1741-1742.
- 78 Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1694-1699.
- 79 Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:1003-1009.
- 80 Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; 66:1145-1152.
- 81 Szczech LA. Renal disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4:167-170.

- 82 Tabatabai S, Sperati CJ, Atta MG, et al. Predictors of complications after percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy in HIV-infected individuals: possible role of hepatitis C and HIV coinfection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1766-1773.
- 83 Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition: a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2003; 348:2249-2250.
- 84 Ter Heine R, Huitema AD, Jansen RS, Smits PH, van Gorp EC, Wagenaar JF, Beijnen JH, Mulder JW. Prolonged exposure to tenofovir monotherapy 1 month after treatment discontinuation because of tenofovir-related renal failure. *Antivir Ther* 2009; 14:299-301.
- 85 Torre, D. et al: Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2001; 2:113-121.
- 86 Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-1631.
- 87 WHO/UNAIDS, Global Summary of HIV/AIDS Epidemic Update. *BMC Med Ethics* 2010; 11:3.
- 88 Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006; 5:798-804.
- 89 Yahaya I, Uthman AO, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD007183.
- 90 Young B, Buchacz K, Moorman A, Wood KC, Brooks JT. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Renal function in patients with pre-existing renal disease receiving tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy in the HIV outpatient study. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:589-592.

Danksagung

Lebenslauf