

Aus der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten
Direktor: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger



**Nierenschädigungen und der Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat bei
HIV-Patienten in Limbe, Kamerun**

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

von Jens Markus Rudolph

Rostock, Januar 2019

Dekan: Prof. Dr.med. univ. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Sylvia Stracke

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2020

Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Fritzsche C; **Rudolph J**; Huenten-Kirsch B; Hemmer CJ; Tekoh R; Kuwoh PB; Glass A; Reisinger EC. Effect of Tenofovir Diproxil Fumarate on Renal Function and Urinalysis Abnormalities in HIV-Infected Cameroonian Adults. Am J Trop Med Hyg. 2017 Nov; 97(5): 1445-1450.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Forschungsumfeld	9
1.1.1	Charakterisierung Kameruns.....	9
1.1.2	Gesundheitssystem Kameruns.....	10
1.1.3	Gesundheitsindikatoren für Kamerun	11
1.2	Infektion mit HIV	11
1.2.1	Geschichte der HIV-Epidemie	12
1.2.2	HIV-Epidemiologie.....	13
1.2.3	HIV-Transmission.....	13
1.2.4	Klinisches Bild und Verlauf der HIV-Infektion.....	14
1.2.5	Diagnose.....	14
1.2.6	Therapie.....	15
1.3	Einfluss der HIV-Infektion auf die Niere.....	16
1.3.1	HIV assoziierte Nephropathie (HIVAN).....	16
1.3.2	Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat auf die Nierenfunktion.....	17
1.3.3	Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Patienten in Subsahara-Afrika.....	19
2	Zielstellung der Arbeit.....	21
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Studiendesign	22
3.1.1	Rahmenbedingungen und Finanzierung der Studie	22
3.1.2	Ethik	22
3.1.3	Studienort Limbe.....	23
3.1.4	Regional Hospital Limbe und die HIV-Ambulanz	23
3.1.5	Studienteilnehmer.....	24
3.2	Fragebogen	25
3.3	Blutentnahme und Verarbeitung zu Plasma und Serum.....	25
3.4	Laboruntersuchungen.....	25
3.4.1	Bestimmung von Serumcreatinin	25
3.4.2	Bestimmung von Blutglucose	26
3.4.3	Bestimmung der CD4-Zellzahl	26
3.5	Urinuntersuchungen.....	26
3.6	Sonographie der Niere	27
3.7	Datenauswertung und statistische Methoden	27

4	Ergebnisse	29
4.1	Charakterisierung der Studienteilnehmer	29
4.2	Gegenüberstellung der Studienteilnehmer unter Therapie mit denen ohne Therapie.....	30
4.2.1	Soziodemographische Charakterisierung der Studienteilnehmer	30
4.2.2	Bestimmung des aktuellen HIV – Status.....	31
4.2.3	Bestimmung der Nierenfunktion	32
4.2.4	Weitere Einflussfaktoren	34
4.3	Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion.....	35
4.3.1	Einflussfaktoren auf Serumcreatinin	35
4.3.2	Einflussfaktoren auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	37
4.3.3	Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Proteinurie	39
4.4	Nachuntersuchung.....	42
5	Diskussion	44
5.1	Nierenfunktionsparameter	44
5.2	Urinuntersuchung.....	46
5.3	Nachuntersuchung.....	49
5.4	Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat auf die Niere	49
5.5	Limitationen der Studie	51
6	Schlussfolgerung.....	53
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Anhang	70
	Landeskarte Kamerun	70
	Danksagung.....	71
	Selbstständigkeitserklärung	72
	Lebenslauf	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chron. Niereninsuffizienz nach glomerulärer Filtrationsrate	16
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienteilnehmer	30
Tabelle 3: Soziodemographische Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abhängigkeit der Therapie.....	31
Tabelle 4: CD4-Zellzahl in Abhängigkeit der Therapie.....	31
Tabelle 5: Nierenfunktion in Abhängigkeit der Therapie	33
Tabelle 6: Blutdruck und Blutzucker in Abhängigkeit der Therapie	35
Tabelle 7: Serumcreatinin in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren	36
Tabelle 8: Serumcreatinin in Abhängigkeit der Therapie innerhalb der Geschlechtergruppen	37
Tabelle 9: eGFR in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren	38
Tabelle 10: Multiple Varianzanalyse für eGFR	39
Tabelle 11: Proteinurie in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren.....	41
Tabelle 12: Nachuntersuchung	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe.....	24
Abbildung 2: Landeskarte Kamerun	70

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Erworbenes Immundefizienz-Syndrom; <i>engl.</i> Acquired Immunodeficiency Syndrome
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym; <i>engl.</i> Angiotensin Converting Enzyme
Art. HPT	Arterielle Hypertonie
AT1	Angiotensin-Rezeptor 1
AZT	Zidovudin; auch Azidothymidin
cART	Kombinierte antiretrovirale Therapie
CD4	Cluster of differentiation 4

CI	Konfidenzintervall; <i>engl.</i> Confidence Interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
HDI	Human Development Index
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
EDS	Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; <i>engl.</i> estimated glomerular filtration rate
ESRD	Terminales Nierenversagen; <i>engl.</i> end-stage renal disease
ESTHER	Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie
HIVICK	HIV-Immunkomplex-Nephritis; <i>engl.</i> HIV associated immune complex kidney disease
INI	Integrase-Inhibitoren
IQR	Interquartilabstand; <i>engl.</i> interquartile range
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Kettenreaktion; <i>engl.</i> Polymerase Chain Reaction
PI	Proteaseinhibitoren
RHL	Regional Hospital in Limbe
RNA	ribonucleotid acid
SD	Standardabweichung; <i>engl.</i> standard deviation
SNP	Einzelnukleotid Polymorphismus; <i>engl.</i> single nucleotid polymorphism
SOP	Standardverfahren, <i>engl.</i> standard operating procedure
TAF	Tenofovir Alafenamid
TDF	Tenofovir Disoproxilfumarat
SSA	Subsahara Afrika
UN	Vereinte Nationen, <i>engl.</i> United Nations
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Forschungsumfeld

1.1.1 Charakterisierung Kameruns

L’afrique en miniature – dieser Name wird Kamerun immer wieder wegen seiner geographischen, kulturellen, ethnischen und linguistischen Vielfalt gegeben. Kamerun liegt an der Grenze von Zentral- zu Westafrika und wird meist zu Zentralafrika gezählt. Neben dem Golf von Guinea, der im Westen Kameruns liegt, grenzt Kamerun an insgesamt sechs weitere afrikanische Staaten – Nigeria, Tschad, Zentralafrikanische Republik, Republik Kongo, Gabun und Äquatorialguinea. Im Süden des Landes findet sich vorwiegend Regenwald mit tropisch feuchtwarmem Klima. Im Norden prägen Savannen und Steppen das Landschaftsbild, im Westen befindet sich Hochland mit vulkanischer Erde (Institut National de la Statistique 2012). In der Geschichte Kameruns wurde das Land von Deutschland, England und Frankreich kolonialisiert. 1960 erlangte Kamerun die Unabhängigkeit von seinen zwei letzten Kolonialmächten – Frankreich im Norden und England im Süden. Ein Jahr später, 1961 vereinigten sich die beiden Regionen zur Republik Kamerun (International Crisis Group 2010). Paul Biya, der zweite Präsident der Republik Kamerun, ist seit 1982 im Amt und bestreitet aktuell seine sechste Amtsperiode (International Crisis Group 2010).

Administrativ ist Kamerun in zehn Regionen gegliedert, die sich wiederum in 58 Bezirke unterteilen (Neba 1991). Zwei dieser zehn Regionen sind anglophon und acht sind frankophon. Sowohl Französisch als auch Englisch gelten als Amts- und Unterrichtssprachen (Mbaku 2005). Auch wenn die Grundschule in Kamerun kostenlos ist, besuchten im Jahr 2011 nur 78% der kamerunischen Kinder zwischen sechs und elf Jahren die Schule (Bureau of Democracy, Human Rights and Labor 2013; Ministry of Women's Empowerment and the Family 2013). Die Alphabetisierungsrate beträgt in Kamerun derzeit 71,3% (United Nations Development Programme 2016a).

Mehr als zwei Drittel der Bevölkerung Kameruns sind Christen (70%), ein Fünftel sind Muslime (20%) und weitere 10% gehören anderen Religionsgemeinschaften oder keiner Glaubensrichtung an (Institut National de la Statistique 2012).

Die aktuelle Einwohnerzahl Kameruns liegt bei 23,34 Millionen und soll nach Schätzungen bis zum Jahr 2030 auf knapp 33 Millionen ansteigen. Beinahe die Hälfte der Bevölkerung ist jünger als 15 Jahre (42,5%) und nur 4,8% sind älter als 60 Jahre.

Im Bericht über menschliche Entwicklung der Vereinten Nationen von 2016 liegt Kamerun gemessen am Human Development Index (HDI) auf Rang 153 von insgesamt 188 verglichenen Nationen. In den HDI gehen die Bildung, die Lebenserwartung bei Geburt und das pro Kopf Einkommen ein (United Nations Development Programme 2016b).

1.1.2 Gesundheitssystem Kameruns

Die Gesundheitsversorgung in Kamerun ist in unterschiedliche Ebenen untergliedert. So gibt es kleinere Distriktkrankenhäuser und Basisversorgungszentren auf der ersten Versorgungsebene. Auf der zweiten Versorgungsebene finden sich Regionalkrankenhäuser wie das Regional Hospital Limbe und auf der dritten Ebene finden sich zuletzt Referenz- und Universitätskrankenhäuser (Nzima Nzima 2014; Ngah Ngah et al. 2013). Zwischen einzelnen Krankenhäusern herrschen große Unterschiede was die Quantität und die Qualität der Versorgung angeht. So sind einige wenige Häuser gut ausgestattet und besitzen einen hohen Standard, in vielen anderen mangelt es dagegen an gut ausgebildetem Personal und an essentiellen Materialien wie Medikamente und medizinische Gerätschaften. Dazu kommen Versorgungsengpässe aufgrund einer maroden Infrastruktur und einer geringen medizinischen Versorgungsdichte auf dem Land. Die Weltgesundheitsorganisation (*engl.* World Health Organization; WHO) empfiehlt relative Ausgaben für den Gesundheitssektor von 10% des Bruttoinlandsprodukts eines Landes (United Nations Development Programme 2011). 2013 lagen die prozentualen Ausgaben für Gesundheit in Kamerun jedoch nur bei 5,1% des Bruttoinlandsproduktes. Die Pro-Kopf Gesundheitsausgaben betrugen im Jahr 2012 59 USD, wovon 63% von Haushalten getragen wurden und nur 37% vom Staat. Die WHO gibt 44 USD pro Kopf und Jahr als absolutes Minimum für die lebensrettende Basisversorgung an (World Health Organization 2014b).

Ein Patient in einem öffentlichen Krankenhaus Kameruns muss für alle Kosten aufkommen, die durch Verbrauchsmaterialien anfallen. Hierzu zählen Ausgaben für Handschuhe, Injektionsnadeln, Patientenhefte, Operationsmaterialien und ähnliches. Die Versorgung eines Patienten hängt also direkt von seiner Kaufkraft bzw. der seiner (Groß-) Familie ab.

Lediglich für Patienten mit bestimmten Erkrankungen, wie zum Beispiel HIV-Patienten, gibt es Vergünstigungen. So ist die Therapie mit antiretroviralen Medikamenten in öffentlichen Krankenhäusern kostenlos, die Kosten für Blutuntersuchungen sind hingegen nur subventioniert.

1.1.3 Gesundheitsindikatoren für Kamerun

Die Lebenserwartung in Kamerun beträgt aktuell 54,9 Jahre und soll prognostisch bis zum Jahr 2020 auf 57 Jahre steigen (United Nations Department of Economic and Social Affairs 2015). Die Säuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeborenen beträgt in Kamerun 61 (im Vergleich dazu Deutschland: 3). Vor dem fünften Lebensjahr starben im Jahr 2012 durchschnittlich 95 von 1000 Lebendgeborenen, im Jahr 1990 waren es noch 135. Im regionalen Vergleich liegen die Säuglings- und Kindersterblichkeit in Kamerun damit nahe der Durchschnittswerte des afrikanischen Kontinents (Säuglingssterblichkeit: 63/1000; Kindersterblichkeit unter 5 Jahren: 95/1000). Die Müttersterblichkeit bei Geburt betrug 2010 690/100000 Geburten und ist daher seit 1990 mit 679/100000 Geburten leicht angestiegen. Sie liegt damit über dem afrikanischen Durchschnittswert von 480/100000 Geburten (World Health Organization 2014a; United Nations Development Programme 2016a).

Anteilig an allen Krankheitsursachen spielen infektiöse, perinatale und maternale Erkrankungen mit 69% die größte Rolle. Nicht infektiöse Erkrankungen machen 24% der Krankheiten aus und Verletzungen 7% (World Health Organization 2014a).

Ein großes – wenn nicht sogar das größte – Defizit im kamerunischen Gesundheitssystem ist der starke Personalmangel. So kommen auf 10000 Einwohner in Kamerun lediglich 0,9 Ärzte und 3,2 Krankenpfleger. Diese wenigen Fachkräfte sind regional ungleich verteilt, in ländlichen Gebieten wie dem Norden Kameruns liegt die Versorgungsdichte bei 0,2 Ärzten bzw. 1,9 Krankenpflegern auf 10000 Einwohner (Nghah Nghah et al. 2013). Dieser extreme Fachkräftemangel hat unter anderem zur Folge, dass nur 63 % (die WHO fordert 80%) der Geburten in Kamerun von medizinischem Personal begleitet werden. Dies trägt wiederum zu der oben beschriebenen hohen Säuglings- und Müttersterblichkeit bei (United Nations Development Programme 2011).

1.2 Infektion mit HIV

Das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) ist eine erworbene Immunschwäche, die 1981 erstmals bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) als klinische Entität beschrieben wurde. Die Ursache des Syndroms war anfangs nicht bekannt, bis es 1983 gelang, das Humane Immunschwäche Virus (HIV) als Ursache zu identifizieren. 1987 wurde mit AZT (Zidovudin) bereits der erste antiretrovirale Wirkstoff eingeführt. Auch wenn dieses Medikament als Monotherapie lediglich in der Lage war, die Symptome der HIV-Infektion kurzfristig zu unterdrücken und den Zeitpunkt des Ausbruchs von AIDS zeitlich nach hinten zu verschie-

ben, so kann dies als Startpunkt für die schnelle Entdeckung und Einführung weiterer antiretroviraler Medikamente in den darauffolgenden Jahren gesehen werden. Mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART, mittlerweile wurde die Abkürzung durch cART – kombinierte antiretrovirale Therapie – ersetzt) ist man heute in der Lage die Virusvermehrung dauerhaft zu unterdrücken und das Fortschreiten der Erkrankung langfristig zu verhindern. Im Laufe der Zeit war man durch Wirkstofftoxizität und Resistenzen gezwungen immer wieder neue Substanzen zu entwickeln. Heute steht dadurch eine Reihe wirksamer Medikamente zur Verfügung, deren Einnahmebedingungen vor allem durch Fixdosis-Kombinationen und gute Verträglichkeit immer besser werden. So gibt es heute mehrere HIV-Therapieschemata mit lediglich 1-3 Tabletten-Einnahmen pro Tag. Nichtsdestotrotz ist eine Langzeittherapie mit erheblichen Problemen verbunden, wie Nebenwirkungen und möglichen Langzeittoxizitäten (Hoffmann and Rockstroh 2014).

1.2.1 Geschichte der HIV-Epidemie

Die ersten drei Beschreibungen der AIDS-Erkrankung wurden 1981 im New England Journal of Medicine und im Morbidity and Mortality Weekly Report veröffentlicht. Es wurde eine Epidemie von Pneumocystis-Pneumonien bei zuvor gesunden homosexuellen Männern, sowie Vorfälle von chronisch ulzerierenden perianalen Herpesinfektionen beschrieben (Gottlieb et al. 1981; Gottlieb 2006; Masur et al. 1981; Siegal et al. 1981). In den darauffolgenden Monaten und Jahren wurden weitere opportunistische Infektionen bei Patienten diagnostiziert, die Blutprodukte erhielten (Center for Disease Control 1982a, 1982b; Koch et al. 1983; Hoffmann and Rockstroh 2014). Aufgrund der ähnlichen Risikopopulationen für die beschriebenen Fälle und Hepatitis B wurde schnell eine virale Genese vermutet (Marx 1982; Hoffmann and Rockstroh 2014). Der Verdacht eines viral bedingten Immundefekts wurde dadurch erhärtet, dass bei den betroffenen Patienten eine erniedrigte CD4-Zellzahl und ein verminderter CD4/CD8 Quotient auffiel (CD: *engl.* cluster of differentiation) (Gottlieb et al. 1981; Masur et al. 1981; Siegal et al. 1981). 1983 wurde erstmals die Vermutung geäußert, eine Variante des T-lymphotropen Retrovirus (HTLV-1) könnte für die Entstehung von AIDS verantwortlich sein. Ähnlichkeiten im Übertragungsweg (sexuelle Kontakte, perinatal und über Blutkontakte) und die Eigenschaft CD4-positive T-Helferzellen zu infizieren machten diese Hypothese wahrscheinlich (Essex et al. 1983; Gallo et al. 1983). Tatsächlich konnte kurze Zeit später das HTLV-3 als Erreger für AIDS identifiziert werden, welches in humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt wurde (Barre-Sinoussi et al. 2004; Popovic et al. 1984).

1.2.2 HIV-Epidemiologie

2015 lebten weltweit 36,7 Millionen Menschen mit HIV. Im selben Jahr wurden 2,1 Millionen Menschen neu mit HIV diagnostiziert und 1,1 Millionen Menschen starben an den Folgen von AIDS. 2015 lebten in SSA (Subsahara Afrika) allein 25,5 Millionen Menschen mit HIV, 1,4 Millionen wurden neu mit HIV diagnostiziert und 800 000 starben an den Folgen von AIDS. Die Zahlen sind in den letzten Jahren rückläufig, so gab es 2000 weltweit noch 3,2 Millionen Neuinfektionen mit HIV und 1,5 Millionen Todesfälle durch AIDS (bei insgesamt mit 28,9 Millionen deutlich weniger Menschen mit HIV). Im Jahr 2016 erhielten 18,2 Millionen HIV-Infizierte eine antiretrovirale Therapie. Das erklärte Ziel der Vereinten Nationen ist, die AIDS-Epidemie bis 2030 zu beenden (UNAIDS 2016).

Die Vereinten Nationen gaben für 2013 an, dass 4,3% der Kameruner HIV-positiv sind (United Nations Development Programme 2016a). Zum gleichen Ergebnis kam auch der 2011 durchgeführte landesweite Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples (Institut National de la Statistique 2012). Hierbei wurden 14202 Kameruner zwischen 15 und 49 Jahren auf HIV untersucht und eine Prävalenz von 4,3% angegeben. Frauen waren doppelt so häufig betroffen (5,6%) wie Männer (2,9%). Die HIV-Prävalenz war in Städten (6,4%) höher als auf dem Land (4,6%). Regional gab es weniger HIV-positive im Norden des Landes (1,2% - 2,4%) als in anderen Regionen (Südwestregion: 5,6%). Der Zugang zu antiretroviraler Therapie hat sich in Kamerun in den letzten Jahren verbessert. So hatten 2011 40% der HIV-Infizierten Zugang zu antiretroviraler Therapie, 2007 waren es lediglich 25% (World Health Organization 2014a).

1.2.3 HIV-Transmission

Der bedeutendste Übertragungsweg für HIV ist der ungeschützte sexuelle Kontakt. Weitere Übertragungswege sind perinatal von Mutter zu Kind und parenteral beispielsweise beim gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien Drogenabhängiger (Hoffmann and Rockstroh 2014; Quinn 1996). In SSA sind der Geschlechtsverkehr innerhalb fester, heterosexueller Partnerschaften und der Geschlechtsverkehr mit mehreren Partnern die häufigsten Übertragungswege. Frauen sind dabei einem größeren Risiko ausgesetzt als Männer (Hoffmann and Rockstroh 2014; Gouws and Cuchi 2012). Andere Geschlechtskrankheiten, wie genitale Herpesinfektionen, erhöhen das Übertragungsrisiko von HIV, da das Virus durch genitale Schleimhautläsionen leichter hindurchdringen kann (Mahiane et al. 2009).

1.2.4 Klinisches Bild und Verlauf der HIV-Infektion

Das akute Stadium der HIV-Infektion, das akute retrovirale Syndrom, tritt bei 50-90% der HIV-Infizierten auf. Es macht sich nach einem Prodromalstadium von 4-11 Tagen durch mononukleoseähnliche Symptome bemerkbar und hält selten länger als zwei Wochen an. Hauptsymptome sind Fieber, Lymphadenopathie, ein makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Durch die geringe Spezifität der Symptome wird eine Diagnose ohne vorherigen konkret bestehenden Verdacht nur selten gestellt (Richey and Halperin 2013; Hoffmann and Rockstroh 2014). Das akute retrovirale Syndrom kommt durch eine schnell ansteigende Viruslast und der damit verbundenen schnellen Abnahme an CD4-Lymphozyten zustande. Die hohe Viruslast führt zu einer starken Immunantwort des Körpers, überwiegend durch zytotoxische T-Zellen, die virusinfizierte Zellen abtöten. Diese Immunantwort führt zu einer Abnahme der Viruslast auf einen zunächst stabil bleibenden Wert etwa zwei Monate nach Infektion. Auch die CD4-Zellzahl erholt sich und erreicht wieder Normwerte, auch wenn sie selten den Ausgangswert erreicht. Die Viruslast, die anschließend an das akute retrovirale Syndrom erreicht wird, wird als viraler Setpoint bezeichnet und ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Je höher der virale Setpoint, desto schneller sinken die CD4-Zellen und desto schneller kommt es zum Immundefizienz-Syndrom. Die chronische asymptomatische Phase, die sich an das akute retrovirale Syndrom anschließt, dauert mehrere Jahre. Anschließend treten Beschwerden oder Erkrankungen auf, die zwar nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen zählen, aber auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hindeuten. Häufige Erkrankungen sind oraler Soor, orale Haarleukoplakie und Herpes Zoster. Zuletzt treten AIDS-definierende Erkrankungen auf. Dies geschieht 8-10 Jahre nach Erstinfektion und führt ohne cART nach wenigen Jahren zum Tode. Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen zählen unter anderen das Wasting-Syndrom, Malignome (Kaposi-Sarkom, Lymphome) und opportunistische Infektionen (Pneumocystis jirovecii Pneumonie, Tuberkulose, Cytomegalie-Virusinfektion). Unbehandelt versterben 80-90% der Patienten innerhalb von wenigen Jahren nach Diagnosestellung von AIDS (Hoffmann and Rockstroh 2014; Becker 2015).

1.2.5 Diagnose

Zur HIV-Diagnose wird zunächst ein Suchtest verwendet, der HIV-Antikörper im Serum des Patienten nachweist. Durch die verzögerte Bildung von Antikörpern ist die Verwendung eines reinen Antikörper-Suchtests frühestens in der dritten Woche nach möglicher Infektion sinnvoll,

vier Wochen nach Infektion sind in 60-65% der Fälle Antikörper nachzuweisen. Neueste Suchtests der 4. Generation erfassen zusätzlich das HIV-Antigen p24, womit das diagnostische Fenster auf zwei Wochen verkürzt wird. Suchtests zeichnen sich durch ihre hohe Sensitivität aus. Zur Bestätigung eines reaktiven Ergebnisses im Suchtest wird ein Westernblot durchgeführt. Dieser hat wiederum eine hohe Spezifität – in Deutschland wird eine Spezifität von 99,5% gefordert – um falsch positive Ergebnisse im Suchtest zu identifizieren (Hoffmann and Rockstroh 2014). Zwei reaktive Suchtests und ein positiver Bestätigungstest sind in Deutschland für die HIV-Diagnose notwendig. Um das sogenannte diagnostische Fenster – der Zeitraum, in dem trotz HIV-Infektion noch keine Antikörper oder Antigene bestimmt werden können – zu verkürzen, kann Virus-RNA mittels PCR (Polymerase Kettenreaktion; *engl.* Polymerase Chain Reaction) nachgewiesen werden. Dies kann in einigen Fällen bereits nach elf Tagen geschehen (Fiebig et al. 2003). Virus-RNA wird auch bestimmt um die Viruslast des Patienten anzugeben.

1.2.6 Therapie

Zur Therapie einer HIV-Infektion stehen aktuell fünf Substanzklassen zur Verfügung (Hoffmann and Rockstroh 2014; Clercq 2009):

1. Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Inhibitoren (INI)

Die kombinierte antiretrovirale Therapie beinhaltet eine Kombination aus drei Wirkstoffen aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen. Meist werden zwei NRTIs mit einem NNRTI, einem PI oder einem INI kombiniert. Nach aktuellen internationalen und deutschen Leitlinien sollte jeder HIV-Infizierte therapiert werden (Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. 2015; Department of Health and Human Services 2016; European AIDS Clinical Society).

2015 erhielten 11,8 Millionen HIV-Infizierte (46%) in SSA eine antiretrovirale Therapie (UNAIDS 2016). In Kamerun waren es 2011 laut WHO 41% (World Health Organization 2014a). Nach Leitlinien wird hier als Ersttherapie eine Kombination aus TDF (Tenofovir Disoproxilfumarat; NRTI), Lamivudin (NRTI) und Efavirenz (NNRTI) empfohlen. Alternativ kann TDF durch Zidovudin (NRTI) und Efavirenz durch Nevirapin (NNRTI) ersetzt werden. PI werden erst als Zweitlinien-Therapie bei Therapieversagern eingesetzt (Ministere de la santé publique 2014).

1.3 Einfluss der HIV-Infektion auf die Niere

Die Niere kann auf unterschiedlichste Weise und an verschiedenen Lokalisationen unter einer HIV-Infektion leiden. Als Ursache kommen die HIV-Infektion selber im Sinne einer HIV-assoziierten Nephropathie (HIVAN), opportunistische Infektionen und die HIV-Therapie in Frage. Geschädigt werden kann die Niere sowohl glomerulär als auch tubulär. Ein akutes Nierenversagen tritt bei HIV-Infizierten doppelt so häufig auf wie bei nicht infizierten (Wyatt et al. 2006). Bei HIV-positiven Afroamerikanern liegt das Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz sogar um das 10-fache höher, verglichen mit seronegativen Afroamerikanern (Lucas et al. 2007).

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als eine strukturelle oder funktionelle Auffälligkeit die mehr als drei Monate anhält. Auffälligkeiten und somit Diagnosekriterien können beispielsweise pathologische Befunde im Urinsediment, in der Bildgebung oder Histologie, oder eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min sein. Die chronische Niereninsuffizienz wird nach KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) anhand der GFR in fünf Stadien eingeteilt, wobei die Stadien 1 und 2 nur bei pathologischen Hinweisen in Blut-, Urinwerten oder Bildgebung einen Krankheitswert haben (Tabelle 1; (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chron. Niereninsuffizienz nach glomerulärer Filtrationsrate

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate
1*	≥ 90 ml/min
2*	60-89 ml/min
3	30-59 ml/min
4	15-29 ml/min
5	< 15 ml/min

* nur bei bestehendem Nierenschaden, ansonsten kein Krankheitswert

1.3.1 HIV assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Die ersten Fälle von Nierenfunktionsstörungen im Rahmen von HIV bzw. AIDS wurden Mitte der achtziger Jahre beschrieben. Die beschriebenen Fälle werden heute als HIVAN bezeichnet (Winston et al. 2008; Rao et al. 1984). Auffällig war, dass in den beschriebenen Fällen – wie auch bei Nierenfunktionsstörungen anderer Genese – Patienten mit schwarzer Hautfarbe stärker betroffen waren. Für die HIVAN ist schwarze Hautfarbe einer der Hauptrisikofaktoren (Cohen et al. 2017). Anfang der Neunziger war HIVAN die dritthäufigste Ursache eines terminalen

Nierenversagens (*engl.* end stage renal disease, ESRD) unter der schwarzen Bevölkerung der USA (Winston et al. 2008; Winston and Klotman 1996).

Vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (*engl.* single nucleotide polymorphism; SNP) auf dem Chromosom 22 mit einem erhöhten Risiko einer ESRD der schwarzen Bevölkerung einhergeht (Kao et al. 2008; Kopp et al. 2008; Cohen et al. 2017). Der Polymorphismus führt im Zusammenhang mit HIV und dem benachbarten Apolipoprotein-L1-Gen zum Auftreten fokal segmentaler Glomerulosklerosen (FSGS), einem histologisch gesicherten Krankheitsbild, zu welchem 70% der HIVAN gezählt werden (Hoffmann and Rockstroh 2014). Durch diesen Polymorphismus haben Menschen afrikanischer Herkunft ein vierfach erhöhtes Risiko eine idiopathische FSGS und ein 18-50-fach erhöhtes Risiko eine HIVAN zu entwickeln (Kopp et al. 2008). Klinisch imponiert bei einer HIVAN eine nephrotische Proteinurie mit rascher Verschlechterung der Nierenfunktion und Entwicklung einer ESRD innerhalb von 10 Monaten (Szczzech 2001; Soleiman 2011). Im Ultraschall erscheinen die Nieren vergrößert und verstärkt echogen (Kay 1992; Garko et al. 2015; Szczzech 2001; Hammer et al. 1988; Atta et al. 2004). Neben der afrikanischen Herkunft sind männliches Geschlecht, eine niedrige CD4-Zellzahl und eine hohe Viruslast weitere Risikofaktoren einer HIVAN (Diana and Naicker 2016; Garko et al. 2015; Szczzech 2001). Wichtig für die Prognose einer HIVAN ist der rasche Beginn einer cART, unabhängig von Viruslast und Immunstatus. Geschieht dies vor Ausbruch von AIDS und vor Vernarbung der Glomeruli, so ist die Prognose auch für die Niere günstiger (Lucas et al. 2007; Hoffmann and Rockstroh 2014; Cohen et al. 2017). Genaue Empfehlungen für die Auswahl der cART gibt es nicht, die renale Elimination vieler Medikamente muss aber beachtet werden. TDF-haltige Regime sollten aus diesem Grund bei bekannter Niereninsuffizienz nicht eingesetzt bzw. in der Dosis adaptiert werden (Hoffmann and Rockstroh 2014).

Menschen afrikanischer Herkunft haben nicht nur durch die HIVAN ein erhöhtes Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Die chronische Niereninsuffizienz tritt in den USA unabhängig ihrer Genese häufiger bei jungen Afroamerikanern, als bei ihren weißen Mitbürgern auf (Stehman-Breen et al. 2003). Schwarze Hautfarbe ist zudem Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz (Hsu et al. 2003).

1.3.2 Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat auf die Nierenfunktion

TDF ist seit seiner Markteinführung 2001 der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff in der HIV Therapie aus der Gruppe der antiretroviralen Medikamente. Diesen Stand hat TDF durch sein geringes Nebenwirkungs- und gutes Sicherheitsprofil erreicht (Hoffmann and Rockstroh 2014).

Zu Beginn der Vermarktung von TDF konnte von keiner nierenschädigenden Wirkung ausgegangen werden. Erste vergleichende klinische Studien zeigten weder ein nierenschädigendes Potential (Pozniak et al. 2006; Schooley et al. 2002) noch relevante Nebenwirkungen, im Vergleich zu Zidovudin schnitt es hier sogar besser ab (Gallant et al. 2006). In zwei randomisierten plazebokontrollierten Studien zur renalen Verträglichkeit von TDF konnte vier Jahre nach Therapiebeginn kein klinisch relevanter Abfall der Nierenfunktion festgestellt werden (Gallant et al. 2008; Gallant et al. 2004; Izzedine et al. 2004; Izzedine et al. 2005).

Im Gegensatz dazu wird aber in immer mehr Studien und Fallbeispielen auf eine mögliche tubuläre Nephrotoxizität des TDF hingewiesen (Schaaf et al. 2003; Crane et al. 2007; Peyriere et al. 2004), die vor allem bei Langzeiteinnahme zu beachten ist (Dauchy et al. 2011). Ein gesteigertes tubuläres Risiko von TDF-haltigen Regimen konnte im Vergleich zu Regimen ohne TDF in einigen Studien nachgewiesen werden (Moyle et al. 2013; Gallant et al. 2005). Eine Folge der potentiellen tubulären Toxizität des TDF ist das Fanconi-Syndrom. Dieses äußert sich u.a. durch Polyurie, Hypokaliämie, Azidose und Hypophosphatämie (Fux et al. 2007; Hall et al. 2011).

Ob TDF neben dem gesicherten Effekt auf den proximalen Tubulus auch das Glomerulum angreift ist nicht abschließend geklärt. Zwar kann der Effekt von TDF auf das Glomerulum pathophysiologisch bisher nicht erklärt werden, ein Abfall der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; *engl.* estimated glomerular filtration rate) unter TDF konnte aber in vielen Studien nachgewiesen werden. In einer schweizer Kohortenstudie wurde ein negativer Effekt von TDF auf die eGFR nachgewiesen. Die Autoren plädieren dafür, bei allen Patienten mit TDF-haltigen Regimen regelmäßig die Nierenfunktion zu kontrollieren und dabei zwischen tubulären und glomerulären Schäden zu differenzieren (Fux et al. 2007). In einer weiteren großen Kohortenstudie nierengesunder HIV-Patienten (n = 22.603) war die Abnahme der eGFR von mehr als 20 ml/min mit der Einnahme von TDF, Ritonavir (PI) geboostetem Atazanavir (PI) und Ritonavir geboostetem Lopinavir (PI) assoziiert (Fine and Gallant 2013). Es konnte gezeigt werden, dass die negative Wirkung von TDF auf die Niere dosisabhängig ist. Bei Gabe von TDF mit Proteaseinhibitoren, die mit Ritonavir geboostet sind, erhöht sich die Plasmakonzentration von TDF. Die Gabe von geboosteten PIs war in vielen Studien ein zusätzlicher Risikofaktor für die Verschlechterung der eGFR unter TDF Therapie (Lê et al. 2015; Poizot-Martin et al. 2013; Young et al. 2012).

Über die Reversibilität der Nierenfunktionseinschränkung nach Absetzen von TDF sind sich die Studien uneins. Während einige Studien von einer vollständigen Reversibilität der Nierenfunktionseinschränkung nach Absetzen des TDFs sprechen (Gallant et al. 2008; Izzedine et al.

2005), halten andere Autoren dies nicht in allen Fällen für möglich (Wever et al. 2010; Dauchy et al. 2011).

Die Berechnung der eGFR in den genannten Studien wurde entweder nach der Cockcroft-Gault-Formel, der MDRD-Formel (*engl.* modification of renal disease) oder der CKD-EPI-Formel (*engl.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) vorgenommen.

1.3.3 Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Patienten in Subsahara-Afrika

Obwohl SSA das Epizentrum der HIV-Pandemie ist, gibt es bisher wenige Studien zu HIV-assoziierten Nierenfunktionsstörungen in Afrika, die Rückschlüsse auf die Prävalenz und das Ausmaß von Nierenerkrankungen zulassen würden (Fabian and Naicker 2009; Wools-Kaloustian and Gupta 2008). Bekannt ist, wie oben bereits beschrieben, dass Patienten afrikanische Herkunft öfter an HIVAN erkranken als Patienten europäischer Herkunft und vermutlich oft bereits bei Diagnosestellung Nierenschädigungen haben (Cohen and Kimmel 2007; Wools-Kaloustian and Gupta 2008). In den wenigen durchgeführten Studien variieren die Zahlen für das Vorkommen von Nierenfunktionsstörungen bei therapienaiven HIV-Patienten (HIV-Patienten, die noch keine cART erhalten) stark. Der Anteil der im Urin-Teststreifen nachgewiesenen Proteinurien ($\geq 1+$; 30 mg/dl) lag in Kenia bei 6,2% (Wools-Kaloustian et al. 2007), in Nigeria bei 34,5% (Emem et al. 2008), Südafrika bei 43,7% (Fabian et al. 2009) und in Kamerun selbst bei 36% (FoleackKaze et al. 2013). Ebenso bei therapienaiven Patienten zeigte sich eine verminderte eGFR von unter 60 ml/min in Simbabwe und Uganda in 7% (Reid et al. 2008), in Sambia in 2,6% bzw. 9% (Mulenga et al. 2014; Mulenga et al. 2008), in Kenia in 12% (Wools-Kaloustian et al. 2007), in Uganda in 12% (Emem et al. 2008; Peters et al. 2008), in Tansania in 25% (Msango et al. 2011), in Ghana in 39% (Sarfo et al. 2013), in Nigeria in 48% bzw. 53% (Ayo-kunle et al. 2015; Okafor et al. 2016) und in Kamerun in nur 3% der untersuchten therapienaiven HIV-Patienten (FoleackKaze et al. 2013), wobei die Formeln zur Berechnung der eGFR unterschiedlich waren (MDRD, Cockcroft-Gault und CKD-EPI) und damit die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. In den Schlussfolgerungen der genannten Studien sind sich die Autoren trotz unterschiedlich hoher gemessener Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen dahingehend einig, dass routinemäßige Urin- und Nierenuntersuchungen bei Diagnosestellung und im Therapieverlauf unabdingbar für das frühzeitige Erkennen und Behandeln von HIV-verursachten Nierenfunktionsstörungen sind. Eine zügig eingeleitete cART wird bei HIVAN empfohlen und ist wichtig für die Prognose der Nierenfunktion (Fabian and Naicker 2009; Peters et al. 2008). Es sollte allerdings eine Dosisanpassung der eingesetzten Medikamente erfolgen, vor

allem wenn es sich um ein TDF-haltiges Regime handelt (Mulenga et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007).

Aktuell wird in vielen Kliniken SSAs eine Untersuchung der Niere bei HIV-Diagnose zu selten und nicht routinemäßig durchgeführt. Auch im Regional Hospital in Limbe werden Serumcreatinin-Werte unregelmäßig bestimmt, eine Urinuntersuchung oder eine Ultraschalldiagnostik der Nieren finden nicht statt. Die empfohlene Erstlinien-Therapie in Kamerun ist ein TDF-haltiges Regime, mit einer TDF-Standarddosis von 300 mg/Tag.

2 Zielstellung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, herauszufinden wie viele der neu diagnostizierten, therapienaiven Patienten in der Tagesklinik des Regional Hospital Limbe eine Nierenfunktionsstörung aufweisen. Zur Diagnose einer Nierenfunktionsstörung wurde die eGFR bestimmt sowie Urinuntersuchung und eine Sonographie der Nieren durchgeführt. Diese Ergebnisse sollten zum einen mit denen der bereits therapierten Patienten verglichen werden. Zum anderen sollten durch eine Nachuntersuchung der ursprünglich therapienaiven Patienten die Auswirkungen der Therapieinitiierung auf die Niere gezeigt werden.

Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ätiologien der Nierenschädigungen (HIVAN, infektiöse oder postinfektiöse Glomerulonephritiden, andere Glomerulonephritiden, medikamentös-toxische Nierenschäden etc.) war durch die Begrenzung der Untersuchungsmöglichkeiten durch die örtlichen Umstände nicht möglich.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Querschnittsbeobachtungsstudie, die im Regional Hospital Limbe in der Südwestregion (ehemals Südwestprovinz) Kameruns durchgeführt wurde. Im Rahmen der Studie wurden innerhalb der HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe von August bis September 2015 Probanden rekrutiert. Die Daten wurden mittels Fragebogen erhoben, zusätzlich wurden Blut- und Urinuntersuchungen, sowie klinische Untersuchungen und eine Ultraschalluntersuchung der Nieren durchgeführt. Im Blut bzw. Serum wurden Serumcreatinin, Nüchtern-Blutglucosewerte und die CD4-Zellzahl bestimmt. Der gewonnene Urin wurde mittels Urin-Teststreifen untersucht. Die Ergebnisse der Urinuntersuchung wurde den Studienteilnehmern im Anschluss in ihr Patientenheft eingetragen und besprochen. Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen wurden mit dem diensthabenden Arzt der HIV-Ambulanz oder dem dafür ausgebildeten pflegerischen Personal besprochen. Die Daten wurden pseudonymisiert dokumentiert und analysiert. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine Nummer, die laufend fortgesetzt wurde.

Im April 2016 wurde eine Nachuntersuchung der Patienten durchgeführt, die nach Erstuntersuchung 2015 mit einer cART begannen. Hierfür wurden CD4-Zellzahl, Serumcreatinin, eGFR und Proteinurie mittels Teststreifen bestimmt. Die gewonnenen Daten wurden statistisch deskriptiv ausgewertet.

3.1.1 Rahmenbedingungen und Finanzierung der Studie

Die Studie wurde im Rahmen der ESTHER-Partnerschaft (*franz.* ESTHER= Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau) zwischen dem Regional Hospital Limbe (RHL) und der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Die Finanzierung des Projekts erfolgte im Rahmen des ESTHER-Projekts.

3.1.2 Ethik

Die Durchführung der Studie erfolgte nach den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki, der ICH Guidelines for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95 und CPMP/768/97) und der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte Mecklenburg-Vorpommern. Die Studie wurde durch

die Ethikkommission der Universität Rostock, Deutschland und durch das Ethikkomitee des Regional Hospital Limbe, Kamerun genehmigt.

Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld über Inhalt und Vorgehen der Studie sowie über die Nutzung der Daten aufgeklärt. Bei Zustimmung wurde von den Studienteilnehmern eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

3.1.3 Studienort Limbe

Limbe ist eine Hafenstadt im Südwesten Kameruns mit ca. 85 000 Einwohnern. Sie liegt am atlantischen Ozean und ist ca. 80 km von Douala, der größten Stadt und Wirtschaftsmetropole Kameruns, entfernt. Verwaltungstechnisch gehört Limbe zum Bezirk (*engl.* Department) Fako, der wiederum zur Südwestregion Kameruns gehört. Die Südwestregion Kameruns ist neben der Nordwestregion das einzige englischsprachige Gebiet Kameruns und beherbergt in meist ländlichen Gebieten ca. 1,4 Millionen Einwohner. Die Region grenzt im Nordwesten an Nigeria und im Südwesten an den atlantischen Ozean.

3.1.4 Regional Hospital Limbe und die HIV-Ambulanz

Das Regional Hospital Limbe ist ein staatlich geführtes Krankenhaus mit 200 Betten. Es besitzt verschiedene medizinische Abteilungen, dazu gehören eine Klinik für Innere Medizin, Allgemein Chirurgie, Radiologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Zahnmedizin, und Augenheilkunde. Zudem gibt es eine allgemeinmedizinische Ambulanz und eine große HIV-Ambulanz. Das eigene Labor der Klinik, in welchem auch alle labortechnischen Untersuchungen der Studie durchgeführt wurden, besitzt eine mikrobiologische, eine hämatologische und eine biochemische Abteilung.

Die HIV-Ambulanz der Klinik betreute 2015 ca. 3100 HIV-Patienten. Über die HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe haben Patienten kostenfreien Zugang zu antiretroviraler Therapie. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wurde die HIV-Ambulanz von einer deutschen Ärztin mitbetreut. Neben der deutschen Ärztin waren noch ein weiterer kamerunischer Arzt und das krankenschwesterliche Personal für die Patientenbetreuung verantwortlich. In der Regel wurden die Patienten alle 6 Monate zur Kontrolle der Blutwerte (CD4-Zellstatus und zusätzlich häufig Serumcreatinin und Nüchternblutglukose) einbestellt. Zur Auswertung kamen die Patienten einige Tage später zum sogenannten „Counselling“. Hier wurden die Blutwerte mit dafür ausgebildeten Krankenschwestern und –schwestern ausgewertet. Bei auffälligen Blutwerten wurden die

Patienten zu einem der Ärzte geschickt um das weitere Vorgehen zu besprechen. Natürlich konnten die Patienten auch jederzeit auf eigenen Wunsch einen der Ärzte konsultieren.

Neu diagnostizierte Patienten nahmen zunächst an einer „HIV-Lesson“ teil. Hier wurden sie über das Virus an sich, das Leben mit der Infektion, Übertragungswege sowie Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Anschließend bekamen sie eine persönliche Patientennummer sowie ein persönliches Patientenheft in welches Patientennamen, Geburtsdatum, WHO-Status, aktuelle CD4-Zellzahl, Datum der HIV-Diagnose, Komorbiditäten und Komedikation, und die Art der antiretroviralen Therapie eingetragen wurde. Die Patienten wurden angehalten dieses Heft bei jedem Folgebesuch mit sich zu führen, sei es zur Abholung von neuen antiretroviralen Medikamenten, zur Blutentnahme oder zur Konsultation.



Abbildung 1: HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe

3.1.5 Studienteilnehmer

Alle Probanden wurden in der HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe rekrutiert. Die Patienten wurden im Wartebereich der Ambulanz vom Verfasser der Arbeit oder von Mitarbeitern der HIV-Ambulanz angesprochen. Insgesamt erklärten sich 212 der angesprochenen Patienten bereit an der Studie teilzunehmen. Als Einschlusskriterien galten eine bekannte oder neu diagnostizierte HIV-Infektion, sowie ein Alter über 18 Jahre. Im weiteren Verlauf mussten 33 Probanden ausgeschlossen werden, da von Ihnen entweder die Urinprobe nicht abgegeben wurde, sie nicht zur Sonographie erschienen, die Therapieform nicht bekannt war oder Blutwerte im Verlauf verloren gingen. Von den übriggebliebenen 179 Studienteilnehmern wurden weitere 13 Probanden ausgeschlossen, da sie kein TDF in ihrer Therapiekombination enthielten.

3.2 Fragebogen

Gemeinsam mit den Studienteilnehmern wurde ein Fragebogen ausgefüllt. Dieser beinhaltete neben soziodemographische Angaben zu Alter und Geschlecht verschiedene Angaben zum Krankheitsverlauf unter dem Einfluss des HI-Virus. Zu diesen Angaben gehörte das Datum der HIV-Diagnose und des Therapiebeginns, das WHO Stadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, die niedrigste gemessene CD4-Zellzahl (meist zu Therapiebeginn) und das aktuelle sowie vergangene Therapieschemata. Zudem wurde nach Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, bekannte Nierenfunktionsstörung und opportunistischen Infektionen gefragt. Viele der abgefragten Informationen konnten im HIV-Patientenheft der Studienteilnehmer gefunden werden. Nach der Befragung wurden die Studienteilnehmer weiter zur Blutentnahme geschickt.

3.3 Blutentnahme und Verarbeitung zu Plasma und Serum

Unter Standardhygienebedingungen wurden mittels Vacutainer-System jedem Studienteilnehmer im Rahmen der Routineuntersuchung zwei Röhrchen (jeweils ca. 7,5 ml) venöses Blut entnommen. Eines der Röhrchen enthielt EDTA als Zusatz und wurde mittels Zentrifugieren und Abpipettieren zu Blutplasma weiterverarbeitet. Das andere Röhrchen hatte keinen Zusatz und wurde nach abgeschlossener Gerinnung zentrifugiert um Serum zu erhalten.

3.4 Laboruntersuchungen

3.4.1 Bestimmung von Serumcreatinin

Die Serumcreatininwerte wurden durch die Jaffé-Methode mit dem Analysegerät BA-88A (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., China) nach dem SOP-Protokoll (Standardverfahren; *engl.* Standard Operating Procedure) des Regional Hospital Limbe bestimmt. Für die Bestimmung wurden die Reagenzien des Kits Creatinine LR von SGM Italia verwendet.

3.4.1.1 Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

Für die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (*engl.* estimated glomerular filtration rate; eGFR) wurde die CKD-EPI-Formel auf der Homepage des Labor Limbach (<http://www.laborlimbach.de>) verwendet. Die Formel wurde der weit verbreiteten MDRD-Formel (*engl.* modification of diet in renal disease) bevorzugt, weil sie insbesondere bei hohen Werten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) präziser schätzt (Levey et al. 2009). Zudem zeigen aktuelle Daten,

dass diese eGFR-Berechnung die größte Genauigkeit bei HIV-positiven Patienten bietet (Malipattu et al. 2014).

Um eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Studien aus SSA zu gewährleisten und aufgrund der beschränkten diagnostischen Begebenheiten vor Ort wurde eine Nierenfunktionsstörung in dieser Studie ab einer eGFR < 60 ml/min und somit ab einem Stadium 3 nach KDIGO definiert. Nierenfunktionsstörungen im Stadium 1 und 2 konnten nicht berücksichtigt werden (Tabelle 1).

3.4.2 Bestimmung von Blutglucose

Die Blutglucose wurde mittels des Glucose-Oxidase Tests (GOD/POD-Test) nach dem SOP Protokoll des Regional Hospital Limbe aus Blutplasma bestimmt. Als Reagenzien wurde das Kit Glucose LR von SGMItalia verwendet. Auch hier wurde das Analysegerät BA-88A (s.o.) verwendet.

3.4.3 Bestimmung der CD4-Zellzahl

Die CD4-Zellzahl wurde aus EDTA-Venenblut durch Fluoreszenzmessung mit dem BD FACS Count™ (BD Biosciences Clontech Ware, Discovery Labware, Immunocytometry Systems Pharmingen, USA) nach dem SOP des Regional Hospital Limbe bestimmt. Hierfür wurden die Proben mit fluoreszierenden Antikörpern markiert.

3.5 Urinuntersuchungen

Nach der Blutentnahme wurde den Patienten ein Becher (beschriftet mit der ihnen zugewiesenen Nummer) ausgehändigt und sie wurden gebeten diesen auf Toilette mit Urin zu befüllen. Der Urin wurde im Anschluss mit Hilfe von Urin-Teststreifen (Combur10 Test®, Firma Roche) untersucht. Der Teststreifen wurde kurz in den Urinbecher getaucht bis alle Felder benetzt waren. Anschließend wurde der Teststreifen beim Herausziehen seitlich am Probengefäß abgestrichen und auf Zellstoff gelegt. Nach 60 Sekunden wurden die ersten Werte unter Zuhilfenahme einer Farblegende abgelesen. Das Testfeld für Leukozyten wurde erst nach 120 Sekunden abgelesen. Verfärbungen, die nach dieser Zeit entstanden, wurden ignoriert. Urin-pH, spezifisches Gewicht und Glucose wurden für die Studie nicht bewertet.

3.6 Sonographie der Niere

Nach Abgabe der Urinprobe wurden die Patienten zur Ärztin gebeten wo, neben der Messung der Körpergröße und des Gewichts, die Nieren sonographisch untersucht wurden. Zunächst wurde die Größe der rechten Nieren im Längsschnitt gemessen. Anschließend erfolgte eine „Fächerung“ der Niere um nach Anomalitäten zu suchen. Die Dichte (Echogenität) der rechten Niere wurde im Verhältnis zur Dichte der Leber bewertet. Hierfür wurden die Nierendichte und die Rinden-Mark-Differenzierung in vier Grade unterteilt. Diese wurden aus Studien zur Ultraschalldiagnostik bei HIV-Patienten übernommen (Garko et al. 2015; Atta et al. 2004; Eze et al. 2018; Hamper et al. 1988):

- | | |
|-----------|---|
| Grade 0 | Normal; die Nierenrinde ist gering echoärmer als die Leber. |
| Grade I | Die Nierenrinde hat die gleiche Echogenität wie die Leber. |
| Grade II | Die Nierenrinde ist leicht bis mittelmäßig echoreicher als die Leber. Zusätzlich ist die Rinden-Mark-Grenze undeutlich. |
| Grade III | Stark echogene Nierenrinde mit komplettem Verlust der Rinden-Mark-Grenze. |

Nach dem die rechte Niere untersucht wurde, wurde die linke Niere im Längsschnitt vermessen und nach Anomalitäten abgesucht. Die Nierengröße wurde durch Mitteln der rechten und linken Nierengröße errechnet.

Der Parenchym-Pyelon-Index wurde nicht untersucht, da hierzu Vergleichsdaten bei HIV-Patienten fehlen.

3.7 Datenauswertung und statistische Methoden

Die Daten der Laboruntersuchungen und die Angaben der Probanden im Fragebogen wurden anonymisiert in eine Excel-Tabelle übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics 22.0.

In der deskriptiven Statistik wurden für die qualitativen, nominal- und ordinalskalierten Merkmalsausprägungen wie Geschlecht, Therapie, Nierendichte im Ultraschall und die Ergebnisse der Urinteststreifen absolute und relative Häufigkeiten errechnet und tabellarisch dargestellt. Die stetigen intervall- und verhältnisskalierten Daten wie Alter, Laborwerte und Blutdruck wurden mittels Mittelwert inklusive Standardabweichung und, wenn nicht normalverteilt mittels Median und dem Interquartilabstand (IQR; *engl.* interquartile range) näher beschrieben. Um zu überprüfen ob ein Merkmal normalverteilt ist, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Viele der stetigen Merkmale wurden für die weitere Analyse in ordinalskalierte Variablen umgewandelt.

Um Unterschiede zwischen therapierten Patienten und Patienten ohne Therapie zu vergleichen, und um die Abhängigkeit von Serumcreatinin, eGFR und Proteinurie von anderen Merkmalsausprägungen zu prüfen, wurde bei stetigen normalverteilten Variablen der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test für stetige nicht normalverteilte Variablen verwendet. Wenn eine unabhängige Variable mehr als zwei Merkmalsausprägungen hatte, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Für kategorisierte nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden Unterschiede mittels des χ^2 -Test verglichen. Wenn die erwartete Anzahl innerhalb einer Zelle der Kontingenztafel kleiner oder gleich fünf war, wurde der Fisher's Exact-Test dem χ^2 -Test vorgezogen. Da die eGFR sich aus dem Serumcreatinin errechnet, sensitiver für die Beurteilung der Nierenfunktion ist und durch die Normalverteilung im Gegensatz zum Serumcreatinin die Voraussetzung zur Durchführung einer linearen Regression erfüllt, wurde eine multivariate lineare Varianzanalyse nur für die eGFR durchgeführt. Hier wurde der Effekt von Geschlecht, Therapie und Nierendichte im Ultraschall auf die eGFR untersucht. Die Varianzanalyse wurde nach den Kovariaten Alter und CD4-Zellzahl adjustiert.

Um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Proteinurie zu untersuchen, wurde der χ^2 -Test angewendet.

p-Werte kleiner oder gleich 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Alle Tests waren zweiseitig. Das Konfidenzintervall betrug 95 %.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer

212 Personen willigten ein an der Studie teilzunehmen, bei 179 Personen lagen die nötigen Informationen (z.B. Therapiedauer, -art) bzw. die nötigen Laborparameter vollständig vor (Creatinin, CD4-Zellzahl, Urin-Teststreifen-Parameter etc.). Da lediglich 13 Personen ohne TDF therapiert wurden, wurden diese nicht in die Auswertung miteinbezogen, so dass insgesamt 166 Teilnehmer übrigblieben. Von den 13 ausgeschlossenen Patienten (9,9%) bekamen 2 eine Abacavir-haltige Kombination aufgrund von Resistenzentwicklung, 11 bekamen eine Zidovudinhaltige Kombination (AZT), 5 dieser Patienten aufgrund einer Niereninsuffizienz. Für die weiteren 6 Patienten war der Grund für AZT nicht ersichtlich.

Von den 166 in die Studie aufgenommenen Patienten, waren 67,5% (n = 112) weiblich, und 32,5% (n = 54) männlich. Das mediane Alter lag bei 42 Jahren mit einem Interquartilabstand (IQR; *engl.* interquartile range) von 35 bis 49 Jahren. 119 Studienteilnehmer erhielten eine antiretrovirale Therapie (71,7%) mit einer mittleren Therapiedauer von 301 Tagen. 47 Patienten waren therapienaiv (28,3%). Von 162 Studienteilnehmern war der WHO Status vor Therapiebeginn bekannt. 39 Patienten waren im Stadium I (24,1%), 30 Patienten im Stadium II (18,5%), 76 Patienten Stadium im III (46,9%) und 17 Patienten im Stadium IV (10,5%). Die mittlere CD4-Zellzahl betrug 387/mm³ (Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienteilnehmer

		Total n = 166 (100%)
Geschlecht		
	weiblich	112 (67,5)
	männlich	54 (32,5)
Alter in Jahren		
	Median (ICQ)	42 (35-49)
Therapie		
	mit Therapie	119 (71,7)
	ohne Therapie	47 (28,3)
Therapiedauer in Tagen		
	Mittelwert (SD)	301 (193)
WHO Status*		
	I	39 (24,1)
	II	30 (18,5)
	III	76 (46,9)
	IV	17 (10,5)
CD4-Zellzahl (/mm³)		
	Mittelwert (SD)	387 (259)

* vor Therapie; SD = Standardabweichung

4.2 Gegenüberstellung der Studienteilnehmer unter Therapie mit denen ohne Therapie

4.2.1 Soziodemographische Charakterisierung der Studienteilnehmer

In der Studienpopulation gab mehr als doppelt so viele Frauen (112, 67,5%) wie Männer (54, 32,5%). Während dieses Verhältnis in der therapierten Gruppe deutlicher war (weiblich: 86, 72,3%; männlich: 33, 27,7%), war es in der Gruppe der therapienaiven beinahe ausgeglichen (weiblich: 26, 55,3%; männlich 21, 44,7%). Das unterschiedliche Geschlechterverhältnis in den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,036$). Patienten unter Therapie waren signifikant älter als neudiagnostizierte Patienten (44 Jahre vs. 37 Jahre; $p = 0,006$; Tabelle 3).

Tabelle 3: Soziodemographische Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abhängigkeit der Therapie

	Total n = 166 (100%)	mit Therapie n = 119 (71,7%)	ohne Therapie n = 47 (28,3%)	P
Geschlecht				
weiblich	112 (67,5)	86 (72,3)	26 (55,3)	0,036
männlich	54 (32,5)	33 (27,7)	21 (44,7)	
Alter in Jahren				
Median (IQR)	42 (35-49)	44 (36-50)	37 (31-46)	0,006
Therapiedauer in Monaten				
Mittelwert (SD)	-	69,3 (44,4)	-	

SD = Standardabweichung; p-Wert vergleicht TDF vs. Therapienaiv

4.2.2 Bestimmung des aktuellen HIV – Status

Da die organisatorischen Umstände es nicht möglich machten den aktuellen WHO-Status der Patienten unter Therapie zu bestimmen und da die Viruslast im Labor in Limbe nur bei wenigen Patienten bestimmt wird, ist die aktuelle CD4-Zellzahl der entscheidende vergleichende Parameter für den aktuellen Krankheitsstand. Die CD4-Zellzahl war bei den therapierten Patienten signifikant höher als bei den therapienaiven Patienten (460/ μ l vs. 204/ μ l; $p < 0,001$). 55,3% der therapienaiven Patienten hatten eine CD4-Zellzahl von $< 200/\text{mm}^3$ (vs. 14,3%; $p < 0,001$). Über die Hälfte der therapienaiven Patienten (54,3%) hatten einen WHO-Status \geq III (Tabelle 4).

Tabelle 4: CD4-Zellzahl in Abhängigkeit der Therapie

	Total n = 166 (100%)	mit Therapie n = 119 (71,7%)	ohne Therapie n = 47 (28,3%)	p
CD4-Zellzahl (/mm³)				<0,001
≥ 500		50 (42)	1 (2,1)	
200-499		52 (43,7)	20 (42,6)	
< 200		17 (14,3)	26 (55,3)	
Mittelwert (SD)	387 (259)	460 (255)	204 (158)	<0,001
WHO-Status			46 (100)	
I	-	-	18 (39,2)	
II	-	-	3 (6,5)	
III	-	-	22 (47,8)	
IV	-	-	3 (6,5)	

SD = Standardabweichung; p-Wert vergleicht TDF vs. Therapienaiv

4.2.3 Bestimmung der Nierenfunktion

Das Serumcreatinin lag im Median bei 1,2 mg/dl, die daraus über die CKD-EPI-Formel errechnete glomeruläre Filtrationsrate ergab einen Mittelwert von 76,3 ml/min. Das Serumcreatinin war bei den therapienaiven Patienten signifikant höher als bei den therapierten Patienten (1,2 mg/dl vs. 1,1 mg/dl; $p = 0,009$). Der Unterschied war in der errechneten glomerulären Filtrationsrate nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,143$). Hier lag der Mittelwert bei den therapierten Patienten bei 78,2 ml/min, bei den therapienaiven Patienten bei 71,4 ml/min. 28,9% aller Patienten hatten eine Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR < 60 ml/min. Der Anteil der Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min war bei Patienten ohne Therapie signifikant höher als bei therapierten Patienten (40,4% vs. 24,4%; $p = 0,040$).

Als weiterer Marker für die Nierenfunktion wurde die im Urinteststreifen gemessene Proteinurie, Erythrozyturie und Leukozyturie herangezogen. 112 (67,5%) Studienteilnehmer hatten einen pathologischen Befund im Urinteststreifen. 55 (33,3%) Patienten hatten eine Proteinurie (> 30 /dl), 48 (29,3%) hatten eine Erythrozyturie ($> 5/\mu\text{l}$) und 54 (32,9%) hatten eine Leukozyturie ($> 10/\mu\text{l}$). Lediglich die Proteinurie war signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Während bei den therapierten Patienten 31 (26,1%) eine Proteinurie hatten, waren es bei den therapienaiven Patienten 24 (52,2%; $p = 0,001$).

Zusätzlich zu Blut- und Urinuntersuchungen wurde eine Sonographie der Nieren durchgeführt. Hierbei wurde die Größe der Nieren gemessen, die Echogenität der Nieren beurteilt und nach etwaigen Anomalitäten gesucht. Die mittlere Nierengröße (gemittelt aus rechter und linker Nierengröße) betrug 10,6 cm und war bei den therapienaiven Patienten signifikant größer als bei den therapierten Patienten (11,1 cm vs. 10,3 cm; $p < 0,001$; Tabelle 5), während die Echogenität zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war.

Tabelle 5: Nierenfunktion in Abhängigkeit der Therapie

	Total n=166 (100%)	mit Therapie n=119 (100%)	ohne Therapie n=47 (100%)	p
Serumcreatinin (mg/dl)				0,009
Median (IQR)	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (1,0-1,7)	
eGFR (ml/min)				0,143
Mittelwert (SD)	76,3 (26,8)	78,2 (26,0)	71,4 (29,6)	
eGFR < 60ml/min	48 (28,9)	29 (24,4)	19 (40,4)	0,040
Auffälliger Urinteststreifen	112 (67,5)	76 (63,9)	36 (76,6)	0,115
Proteinurie (>30mg/dl)*				0,001
positiv	55 (33,3)	31 (26,1)	24 (52,2)	
negativ	110 (66,7)	88 (73,9)	22 (47,8)	
fehlend	1 (-)	0 (-)	1 (-)	
Proteinurie (quant.)*	165 (100)	119 (100)	46 (100)	0,002
30 mg/dl	37 (23,0)	22 (18,5)	15 (32,6)	
100mg/dl	8 (5,1)	2 (1,7)	6 (13,0)	
500mg/dl	10 (7,3)	7 (5,9)	3 (6,5)	
Erythrozyturie (>5/µl)*				0,333
positiv	48 (29,3)	32 (27,1)	16 (34,8)	
negativ	116 (70,7)	86 (72,9)	30 (65,2)	
fehlend	2(-)	1 (-)	1 (1-)	
Erythrozyturie (quant.*)	164 (100)	118 (100)	46 (100)	0,310
5-10/µl	15 (9,1)	10 (8,5)	5 (10,9)	
25/µl	11 (6,7)	8 (6,8)	3 (6,5)	
50/µl	8 (4,9)	7 (5,9)	1 (2,2)	
250/µl	14 (8,5)	7 (5,9)	7 (15,2)	
Leukozyturie (>10/µl)*				0,499
positiv	54 (32,9)	41 (34,5)	13 (28,9)	
negativ	110 (67,1)	78 (65,5)	32 (71,1)	
fehlend	2 (-)	0 (-)	2 (-)	
Leukozyturie (quant.)*	164 (100)	119 (100)	45 (100)	0,027
10-25/µl	18 (11,0)	10 (8,4)	8 (17,8)	
75/µl	17 (10,4)	17 (14,3)	0 (0,0)	
500/µl	19 (11,6)	14 (11,8)	5 (11,1)	
Nierendichte im US	166 (100)	119 (100)	47 (100)	0,376
normal	105 (63,3)	73 (61,3)	32 (68,1)	
G1	54 (32,5)	42 (35,3)	12 (25,5)	
G2	7 (4,2)	4(3,4)	2 (4,3)	
G3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nierengröße im US in cm	166 (100)	119 (100)	47 (100)	<0,001
Mittelwert (SD)	10,6 (1,1)	10,3 (1,0)	11,1 (1,2)	

*Die Urinteststreifen konnten für Proteine bei 165 Patienten ausgewertet werden, für Erythrozyten und Leukozyten bei 164.

SD = Standardabweichung; p-Wert vergleicht TDF vs. Therapienaiv

4.2.4 Weitere Einflussfaktoren

4.2.4.1 Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) lag im Median bei 91,7 mmHg. Die Gruppe der therapierten Patienten hatte mit 93,3 mmHg signifikant höhere Werte als die Gruppe der therapienaiven Patienten mit 86,7 mmHg ($p = 0,002$). Insgesamt hatten 47 Patienten eine arterielle Hypertonie. 12 (7,2%) Patienten hatten eine bekannte Hypertonie. Von diesen Patienten war bei 6 Patienten eine medikamentöse Therapie bekannt (jeweils 2 Patienten nahmen Amlodipin, Nifedipin und Hydrochlorthiazid), ACE-Hemmer oder AT1-Blocker wurden nicht eingenommen. Bei 35 (21,1%) wurde die arterielle Hypertonie durch die durchgeführte Blutdruckmessung bestimmt ($RR > 140/90$ mmHg), wobei Mehrfachmessungen zur Sicherung der Diagnose nicht möglich waren. Der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie war in der Gruppe der therapierten Patienten mit 34,2% signifikant größer als in der Gruppe der therapienaiven Patienten mit 17,8% ($p = 0,041$; Tabelle 6).

4.2.4.2 Nüchternblutzucker

Der gemessene Nüchternblutzucker lag mit dem Median bei 84,0 mg/dl, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (Tabelle 6). Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus gab es nicht. Bei 7 Patienten (4,7%) lag der gemessene Nüchternblutzucker über dem diagnostischen Schwellenwert von 125 mg/dl.

4.2.4.3 Hepatitis B und Hepatitis C

3 Patienten hatten eine bekannte Hepatitis B und 1 Patienten eine bekannte Hepatitis C. Alle diese Patienten waren therapierte Patienten. Eine Hepatitis-Serologie wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 6: Blutdruck und Blutzucker in Abhängigkeit der Therapie

	Total n = 166 (100%)	mit Therapie n = 119 (100%)	ohne Therapie n = 47 (100%)	p
Mittlerer arterieller BD	159 (100)	114 (100)	45 (100)	0,002
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	93,3 (84,6; 103,0)	86,7 (83,3; 93,3)	
Hypertonie	159 (100)	114 (100)	45 (100)	0,041
keine art. Hypertonie	112 (70,4)	75 (65,8)	37 (82,2)	
art. Hypertonie	47 (29,6)	39 (34,2)	8 (17,8)	
Blutzucker (mg/dl)	165 (100)	119 (100)	46 (100)	0,955
Median (Q1; Q3)	84,0 (73,0; 96,0)	84,0 (73,0; 94,0)	85,0 (69,5; 99,3)	
Diabetes mellitus	165 (100)	119 (100)	46 (100)	0,674
kein Diabetes mellitus	158 (95,8)	113 (95,0)	45 (97,8)	
Diabetes mellitus	7 (4,2)	6 (5,0)	1 (2,2)	
Hepatitis B				0,559
bekannte Hepatitis B	3 (1,8)	3 (2,5)	0 (0,0)	
Hepatitis C				1,000
bekannte Hepatitis C	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	

p-Wert vergleicht TDF vs. Therapienaiv

4.3 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion

4.3.1 Einflussfaktoren auf Serumcreatinin

Signifikante Unterschiede für Serumcreatinin konnten in Bezug auf Therapie, Geschlecht, Proteinurie, CD4-Zellzahl und Nierendichte festgestellt werden. Nicht signifikant waren das Patientenalter und arterielle Hypertonie (Tabelle 7).

Therapierte Patienten hatten signifikant niedrigere Creatininwerte (1,1 mg/dl) als therapienaive Patienten (1,2 mg/dl; $p = 0,009$). Zwischen den Geschlechtergruppen war das Serumcreatinin bei den Frauen signifikant niedriger (1,1 mg/dl) als bei den Männern (1,3 mg/dl; $p < 0,001$). Patienten mit Proteinurie hatten signifikant höhere Creatininwerte verglichen mit Patienten ohne Proteinurie (1,3 mg/dl vs. 1,1 mg/dl; $p < 0,001$). Die CD4-Zellzahl hing gegenläufig mit den Creatininwerten zusammen. Je geringer die CD4-Zellzahl, desto höher war der Creatininwert. Der Median bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von mehr als 500/ μ l lag bei 1,1 mg/dl, bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl zwischen 200 und 499/ μ l bei 1,2 mg/dl und bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von weniger als 200/ μ l bei 1,2 mg/dl ($p = 0,007$; Tabelle 7).

Tabelle 7: Serumcreatinin in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren

	Total n = 166 (100%)	Serumcreatinin (mg/dl) Median (IQR)	p
Therapie			0,009
mit Therapie	119 (71,7)	1,1 (0,9-1,3)	
ohne Therapie	47 (28,3)	1,2 (1,0-1,7)	
Geschlecht			< 0,001
weiblich	112 (67,5)	1,1 (0,9-1,3)	
männlich	54 (32,5)	1,3 (1,1-1,7)	
Protein im Urinteststreifen*			< 0,001
Proteinurie	110 (64,6)	1,3 (1,1-1,7)	
keine Proteinurie	55 (35,4)	1,1 (0,9-1,3)	
CD4-Zellzahl			0,007
≥500/μl	51 (30,7)	1,1 (1,0-1,3)	
200-499/μl	72 (43,4)	1,2 (0,9-1,4)	
<200/μl	43 (25,9)	1,2 (1,0-1,7)	
Nierendichte im Ultraschall			< 0,001
normal	105 (63,3)	1,1 (0,9-1,3)	
G1	54 (32,5)	1,3 (1,0-1,5)	
G2	7 (4,2)	2,1 (1,1-3,3)	
Alter in Jahren			0,375
18-35 Jahre	48 (28,9)	1,1 (1,0-1,3)	
36-55 Jahre	96 (57,8)	1,2 (1,0-1,4)	
> 55 Jahre	22 (13,3)	1,2 (1,0-1,3)	
Hypertonie			0,638
arterielle Hypertonie	47 (29,6)	1,2 (0,9-1,4)	
keine arterielle Hypertonie	112 (70,4)	1,2 (1,0; 1,4)	

* Die Urinteststreifen konnten für Proteine bei 165 Patienten ausgewertet werden.

Da in der Gruppe der therapierten Patienten der Frauenanteil wesentlich größer war als in der Gruppe ohne Therapie (Tabelle 3), wurden die beiden Faktoren Therapie und Geschlecht getrennt betrachtet (Tabelle 8).

Innerhalb der Geschlechtergruppen hatten die Patienten ohne Therapie weiterhin höhere Creatinin-Werte als die therapierten Patienten, diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (männlich $p = 0,106$; weiblich $p = 0,096$; Tabelle 8).

Tabelle 8: Serumcreatinin in Abhängigkeit der Therapie innerhalb der Geschlechtergruppen

		Total n = 166 (100%)	Serumcreatinin (mg/dl) Median (IQR)	p
weiblich				0,106
	mit Therapie	86 (76,8)	1,1 (0,9-1,3)	
	ohne Therapie	26 (23,2)	1,2 (1,0-1,7)	
Männlich				0,096
	mit Therapie	33 (61,1)	1,3 (1,1-1,4)	
	ohne Therapie	21 (38,9)	1,5 (1,1-2,0)	

4.3.2 Einflussfaktoren auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Auch wenn die von uns verwendete eGFR sich aus den Serumcreatinin-Werten errechnet, verschieben sich die Zusammenhänge bei dieser Variablen im Vergleich zum Serumcreatinin. Statistisch signifikante Einflussfaktoren waren Proteinurie, Nierendichte und das Patientenalter. Patienten mit Proteinurie hatten eine signifikant niedrigere eGFR als Patienten ohne Proteinurie (66,55 ml/min vs. 80,90 ml/min; $p = 0,001$). Je echoreicher die Niere im Ultraschall war, desto niedriger waren die Werte der eGFR ($p < 0,001$). Die eGFR nahm mit steigendem Alter ab ($p = 0,011$; Tabelle 9).

Tabelle 9: eGFR in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

	Total n = 166 (100%)	eGFR (ml/min) Mittelwert (SD)	p-Wert
Therapie			0,143
mit Therapie	119 (71,7)	78,20 (25,56)	
ohne Therapie	47 (28,3)	71,42 (29,58)	
Art der Therapie	119 (100)		0,701
PI	13 (10,9)	75,61 (21,43)	
NNRTI	106 (89,1)	78,52 (26,09)	
Geschlecht			0,775
weiblich	112 (67,5)	75,87 (26,51)	
männlich	54 (32,5)	77,14 (27,75)	
Protein im Urinteststreifen			0,001
Proteinurie	110 (64,6)	66,55 (26,78)	
keine Proteinurie	55 (35,4)	80,90 (25,67)	
CD4-Zellzahl			0,613
≥500/μl	51 (30,7)	77,45 (22,19)	
200-499/μl	72 (43,4)	77,54 (28,53)	
<200/μl	43 (25,9)	72,78 (29,19)	
Nierendichte im Ultraschall			<0,001
normal	105 (63,3)	81,93 (26,65)	
G1	54 (32,5)	68,62 (23,80)	
G2	7 (4,2)	50,7 (25,53)	
Alter in Jahren			0,011
18-35 Jahre	48 (28,9)	83,94 (26,85)	
36-55 Jahre	96 (57,8)	75,35 (27,33)	
>55 Jahre	22 (13,3)	63,64 (19,05)	
Hypertonie			0,619
arterielle Hypertonie	47 (29,6)	77,34 (24,44)	
keine arterielle Hypertonie	112 (70,4)	75,02 (27,68)	

* Die Urinteststreifen konnten für Proteine bei 165 Patienten ausgewertet werden.

SD = Standardabweichung; PI = Proteaseinhibitoren; NNRTI = Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

In der nach Alter und CD4-Zellzahl angepassten multiplen Varianzanalyse zeigten sich die Therapie, die Nierendichte und das Patientenalter als signifikante Einflussfaktoren auf die eGFR, wobei die Faktoren Nierendichte und Patientenalter den größten Einfluss hatten ($p = 0,038$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; Tabelle 10).

Tabelle 10: Multiple Varianzanalyse für eGFR

	eGFR Mittelwert (SD) [95%CI] Angepasst für Alter und CD4-Zellzahl	Effekt Durch den Faktor bedingter Anteil an eGFR Abwei- chung	p
eGFR	64,2 (3,8) [56,5 – 71,7]		
Therapie		3%	0,038
ohne Therapie*	55,9 (6,0) [44,0 – 67,8]		
mit Therapie	72,5 (5,0) [62,6 – 82,3]		
Geschlecht		<1%	0,591
weiblich*	62,1 (5,3) [51,5 – 72,6]		
männlich	66,2 (5,6) [55,2 – 77,3]		
Nierendichte		11%	<0,001
normal*	81,9 (2,8) [76,3 – 87,4]		
G1	66,0 (4,5) [57,1 – 75,0]		0,009
G2	44,6 (10,1) [24,6 – 64,6]		0,001
Alter in Jahren		11%	<0,001
CD4-Zellzahl (/μl)		<1%	0,255

*Referenz

Es gab keine signifikanten Faktor-Interaktionen.

4.3.3 Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Proteinurie

Neben dem Serumcreatinin und der eGFR ist die im Urinteststreifen gemessene Proteinurie (≥ 30 mg/dl) ein weiterer wichtiger Indikator für eine Nierenschädigung. Bei 165 Studienteilnehmern wurde der Urin mittels Urinteststreifen auf Proteine untersucht. 55 Patienten (33,3%) hatten eine Proteinurie (≥ 30 mg/dl). Betrachtet man Patienten ohne Leukozyturie separat, hatten 31,8% dieser Patienten eine Proteinurie.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lag zwischen einer Proteinurie und den Faktoren Therapie, CD4-Zellzahl, eGFR und der im Ultraschall gemessene Nierendichte und Nierengröße vor.

So hatten 26,1% der Patienten unter Therapie eine Proteinurie, bei Patienten ohne Therapie waren es 52,2% ($p = 0,001$). Bei Patienten ohne Leukozyturie blieb dieses Verhältnis ähnlich (24,4% mit Therapie vs. 50,0% ohne Therapie; $p = 0,009$).

65,1% der Patienten mit CD4-Zellzahlen von unter $200/\mu\text{l}$ hatten eine Proteinurie, bei Patienten mit CD4-Zellzahlen von über $499/\mu\text{l}$ waren es dagegen nur 9,8% ($p < 0,001$). Die CD4-Zellzahlen waren bei Patienten mit Proteinurie signifikant niedriger als bei Patienten ohne Proteinurie ($237,7/\mu\text{l}$ vs. $462,5/\mu\text{l}$; $p < 0,001$).

50,0% der Patienten mit einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ hatten eine Proteinurie, während es bei Patienten mit einer $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}$ nur 21,1% ($p = 0,004$). Die eGFR war bei Patienten mit Proteinurie signifikant niedriger als bei Patienten ohne Proteinurie ($66,5 \text{ ml/min}$ vs. $80,9 \text{ ml/min}$; $p = 0,001$).

Mit steigender Nierendichte stieg auch der Anteil der Patienten mit Proteinurie. Während 28,6% der Patienten mit normaler Nierendichte eine Proteinurie hatten, waren es in der Gruppe mit leicht erhöhter Nierendichte (G1) 37,7% und in der Gruppe mit der höchsten gemessenen Nierendichte (G2) 71,4% ($p = 0,047$).

Bei den Patienten ohne Proteinurie waren die Nieren im Mittel 10,35 cm groß, bei den Patienten mit Proteinurie maßen sie 10,97 cm ($p = 0,001$).

Keine signifikanten Zusammenhänge gab es zwischen Proteinurie und den Faktoren Geschlecht, Alter, Art der Therapie, Therapiedauer, WHO-Status bei Therapiebeginn und arterieller Hypertonie (Tabelle 11).

Tabelle 11: Proteinurie in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

		Proteinurie		p
		negativ	positiv	
Total n = 165 (100%)		110 (66,7)	55 (33,3)	
Geschlecht				0,059
	weiblich	80 (71,4)	32 (28,6)	
	männlich	30 (56,6)	23 (43,4)	
Alter in Jahren				0,474
	18-35	30 (62,5)	18 (37,5)	
	36-55	63 (66,3)	32 (33,7)	
	>55	17 (77,3)	5 (22,7)	
	Median (IQR)	44,0 (34,8-50,0)	38,0 (35,0-47,0)	0,103
Therapie				0,001
	mit Therapie	88 (73,9)	31 (26,1)	
	ohne Therapie	22 (47,8)	24 (52,2)	
Ohne Leukozyturie				0,009
	mit Therapie	75 (68,2)	35 (31,8)	
	ohne Therapie	59 (75,6)	19 (24,4)	
		16 (50,0)	16 (50,0)	
Art der Therapie				1,000
	PI	10 (76,9)	3 (23,1)	
	NNRTI	78 (73,5)	28 (26,5)	
Therapiedauer				0,100
	<1 Jahr	13 (81,3)	3 (18,7)	
	1-<2 Jahre	6 (75,0)	2 (25,0)	
	2-<5 Jahre	15 (55,6)	12 (44,4)	
	≥5 Jahre	54 (79,4)	14 (20,6)	
CD4-Zellzahl (/µl)				<0,001
	≥500	46 (90,2)	5 (9,8)	
	200-499	49 (69,0)	22 (31,0)	
	<200	15 (34,9)	28 (65,9)	
	Mittelwert (SD)	462,5 (233,1)	237,7 (246,1)	<0,001
eGFR (ml/min)				0,004
	≥ 60 ml/min	86 (73,5)	31 (26,5)	
	<60 ml/min	24 (50,0)	24 (50,0)	
	Mittelwert (SD)	80,9 (25,7)	66,5 (26,8)	0,001
Nierendichte				0,047
	normal	75 (71,4)	30 (28,6)	
	G1	33 (62,3)	20 (37,7)	
	G2	2 (28,6)	5 (71,4)	
Nierengröße in cm				0,001
	Mittelwert (SD)	10,35 (0,96)	10,97 (1,25)	
WHO-Status*				0,504
	I	24 (61,5)	15 (38,5)	
	II	23 (76,7)	7 (23,3)	
	III	51 (68,0)	24 (32,0)	
	IV	10 (58,8)	7 (41,2)	
	unbekannt	2 (-)	2 (-)	
art. HPT				0,663
	keine Hypertonie	74 (66,7)	37 (33,3)	
	Hypertonie	33 (70,2)	14 (29,8)	
	fehlend	3 (-)	5 (-)	

*vor Therapiebeginn

SD = Standardabweichung; p-Wert vergleicht Proteinurie positiv vs. Proteinurie negativ; PI = Proteaseinhibitoren; NNRTI = Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren

4.4 Nachuntersuchung

Alle therapienaiven Patienten begannen nach Erstvorstellung und Einschluss in die Studie mit einer cART. Für die Nachuntersuchung konnten jedoch nur 16 der 47 Patienten rekrutiert werden. Die Nachuntersuchung fand im Mittel 216 Tage nach Therapiebeginn statt. 11 Patienten wurden mit TDF (TDF) und 5 mit Zidovudin (AZT) behandelt, Proteaseinhibitoren kamen nicht zum Einsatz. Die CD4-Zellzahl war nach Therapiebeginn signifikant gestiegen (259,2/ μ l auf 411,6/ μ l; $p = 0,018$). Das Serumcreatinin und die eGFR verbesserten sich zwar im Unterschied zur Erstuntersuchung, es zeigte sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Lediglich innerhalb der Gruppe der mit AZT therapierten Patienten verbesserte sich sowohl das Serumcreatinin als auch die eGFR statistisch signifikant von 1,94 mg/dl auf 1,2 mg/dl bzw. von 45,1 ml/min auf 73,9 ml/min ($p = 0,008$; $p = 0,008$). Sechs Patienten hatten vor Therapieinitiation eine Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR < 60 ml/min. Zwei dieser Patienten (jeweils einer aus der AZT- und TDF-Gruppe) hatten auch bei der Nachuntersuchung noch eine eGFR < 60 ml/min und damit eine chronische Niereninsuffizienz (Tabelle 12).

Tabelle 12: Nachuntersuchung

			Total n = 16			TDF n = 11			AZT n = 5				
Alter in Jahren													
Median (Q1; Q3)			37 (29; 47)			34 (28; 46)			46 (38; 46)				
Tage seit Therapiebeginn													
Median (Q1; Q3)			220 (212; 231)			219 (209; 232)			222 (216; 232)				
		vorher		nachher		p		vorher		nachher		p	
CD4-Zellzahl (/µl)						0,018		0,066		0,151			
Mittelwert (SD)		259,2 (159,3)		411,6 (176,5)		262,5 (165,7)		409,5 (187,3)		251,8 (162,7)		416,2 (170,4)	
Serumcreatinin (mg/dl)						0,291		1,000		0,008			
Median (Q1;Q3)		1,4 (1,0; 1,7)		1,2 (1,1; 1,3)		1,2 (1,0; 1,5)		1,2 (1,0; 1,3)		1,7 (1,7; 2,3)		1,2 (1,2; 1,2)	
eGFR ml/min						0,214		0,818		0,008			
Mittelwert (SD)		68,4 (25,2)		78,7 (18,3)		79,03 (22,4)		80,83 (20,6)		45,1 (11,7)		73,9 (12,3)	
eGFR < 60 ml/min													
Anzahl (n)		6		2		1		1		5		1	
Proteinurie													
Anzahl (n)		5		5		1		3		4		2	

SD = Standardabweichung; p-Wert vergleicht immer vorher vs. nachher.

5 Diskussion

5.1 Nierenfunktionsparameter

In der untersuchten Kohorte hatten 28,9% eine Nierenfunktionsstörung, in unserer Studie definiert durch eine $eGFR < 60$ ml/min. Ob es sich bei diesen Patienten um eine chronische Niereninsuffizienz handelte, konnte nicht geklärt werden, da keine Verlaufsp Parameter vorlagen oder bestimmt werden konnten. Therapienaive Patienten hatten zu 40,4% eine Nierenfunktionsstörung, Patienten mit Therapie zu 24,4% ($p = 0,040$). Dieser große Anteil an Patienten mit Nierenfunktionsstörung stimmt mit Ergebnissen vieler anderer Studien in SSA überein, wobei die Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Studien von 2,7% bis 53% stark variieren (Reid et al. 2008; Mulenga et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007; Emem et al. 2008; Peters et al. 2008; Msango et al. 2011; Ayokunle et al. 2015; Okafor et al. 2016; FolefackKaze et al. 2013; Wyatt et al. 2011; Waal et al. 2017). Der von uns gemessene Anteil an Patienten mit einer $eGFR < 60$ ml/min liegt deutlich höher als der in einer in Kamerun im Jahr 2013 durchgeführten Studie. In dieser hatten lediglich 3% der therapienaiven HIV-Patienten eine $eGFR < 60$ ml/min. Allerdings wurde in dieser Studie die $eGFR$ durch den Mittelwert aus Cockcroft-Gault und MDRD errechnet (FolefackKaze et al. 2013), und ist damit nicht direkt vergleichbar.

Die mittlere $eGFR$ lag bei 76,3 ml/min, bzw. bei 71,4 ml/min bei Patienten ohne Therapie und bei 78,2 ml/min bei Patienten mit Therapie ($p = 0,143$). Diese Werte sind vergleichbar mit Werten anderer Studien in SSA, in welchen die mittlere $eGFR$ zwischen 53 ml/min und 90 ml/min bei therapienaiven HIV-infizierten Patienten lag (Reid et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007; Peters et al. 2008; Ayokunle et al. 2015; Okafor et al. 2016; FolefackKaze et al. 2013; Wyatt et al. 2011). Die von uns gemessene $eGFR$ bei neu diagnostizierten Patienten von 78,2 ml/min liegt deutlich unter dem Wert, der 2013 in einer Studie in Kamerun gemessen wurde, bei der die $eGFR$ bei 100 ml/min lag (FolefackKaze et al. 2013).

Insgesamt sind direkte Vergleiche der $eGFR$ schwierig, da die Berechnungen der $eGFR$ in den verschiedenen Studien nach unterschiedlichen Formeln erfolgten. Eine in Südafrika durchgeführte Studie verwendete auch die CKD-EPI-Formel zur Berechnung der $eGFR$. In dieser Studie lag die mittlere $eGFR$ vor Therapiebeginn bei 110 ml/min und die Anzahl an Patienten mit einer $eGFR < 60$ ml/min bei lediglich 1% (Waal et al. 2017). Dass die Werte in dieser Studie deutlich besser waren, hängt eventuell mit der besseren medizinischen Versorgung in den Ballungsgebieten Kapstadt und Johannesburg zusammen. Zudem scheint die Prävalenz von HIV-

bedingten Nierenfunktionsstörungen bei therapienaiven Patienten aus Westafrika höher zu sein als bei Patienten aus dem östlichen und südlichen Afrika. So hatten in Studien aus Westafrika 53% (Nigeria) und 39% (Ghana) der therapienaiven Patienten eine eGFR < 60 ml/min (Ayokunle et al. 2015; Okafor et al. 2016; Sarfo et al. 2013). In Studien aus dem östlichen und südlichen Afrika lagen die Raten an eGFR < 60 ml/min in Sambia bei 2,6% bzw. 9%, in Simbabwe bei 7% und in Uganda und Kenia bei 12% (Mulenga et al. 2014; Mulenga et al. 2008; Reid et al. 2008; Peters et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007; Chadwick et al. 2015).

In der univariaten Analyse zeigte sich eine niedrige eGFR signifikant häufiger bei Patienten mit Proteinurie, mit echoreicher Niere und undeutlichen Mark-Rinden-Grenzen in der Sonographie, sowie bei höherem Patientenalter ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,011$). Die Hälfte der Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min) hatten eine Proteinurie, bei Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min waren es nur 26,5% ($p = 0,004$). Urin-Teststreifen zeigten sich also als relevantes diagnostisches Mittel bei Nierenfunktionsstörungen. Auch in der 2013 durchgeführten Studie aus Kamerun zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer schlechten eGFR und dem Bestehen einer Proteinurie. Die CD4-Zellzahl hing dagegen, wie auch bei uns, nicht mit der eGFR zusammen (FolefackKaze et al. 2013).

In der durchgeführten mehrfaktoriellen Varianzanalyse zeigten das Patientenalter und die Echogenität der Niere im Ultraschall die größten Einflüsse auf die eGFR. Der Einfluss des Alters ist durch die Formel zur Berechnung der eGFR zu erklären, in welche das Alter miteinfließt. Der Zusammenhang zwischen Ultraschallbefund und eGFR zeigt, dass eine Nierenfunktionseinschränkung auch im Ultraschall sein morphologisches Korrelat zeigt. Dies konnte auch in anderen Studien zur Ultraschalldiagnostik bei HIV-Patienten mit Nierenschädigungen nachgewiesen werden. In diesen Studien hatten die Nieren im Ultraschall bei HIVAN-Patienten eine vermehrt echogene Nierenrinde, eine verwaschene Rinden-Mark-Grenze und waren vergrößert (Atta et al. 2004; Eze et al. 2018; Garko et al. 2015; Hamper et al. 1988). Patienten ohne Therapie hatten in der Varianzanalyse eine signifikant geringere eGFR im Vergleich zu Patienten mit Therapie ($p = 0,038$). Die cART hatte in unserer Studie also einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion bei HIV-Patienten. Um dies genauer zu untersuchen, haben wir bei so viele Patienten wie möglich nach cART-Initiierung die durchgeführten Untersuchungen wiederholt (siehe Kapitel 5.3).

In anderen in SSA durchgeführten Studien zeigten sich Proteinurie, niedrige CD4-Zellzahlen, hoher Blutdruck und das Wasting Syndrome als negative Einflussfaktoren auf die eGFR bei therapienaiven HIV-Patienten (Ayokunle et al. 2015; Okafor et al. 2016; Reid et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007; Emem et al. 2008).

5.2 Urinuntersuchung

67,5% der untersuchten Patienten hatten einen pathologischen Urinbefund. Eine Proteinurie konnte bei 33,3% der Patienten diagnostiziert werden. Betrachtet man ausschließlich die therapienaiven Patienten so hatten 76,6% Auffälligkeiten im Urin-Teststreifen (63,9% der Patienten mit Therapie) und 52,2% hatten eine Proteinurie (26,1% der Patienten mit Therapie). Diese Werte liegen deutlich über den Werten der 2013 in Kamerun durchgeführten Studien an therapienaiven Patienten, in der 41% der Patienten einen pathologischen Urinbefund und 36% eine Proteinurie aufwiesen (FolefackKaze et al. 2013). Auch im Vergleich mit anderen in SSA durchgeführten Studien war der Anteil der therapienaiven Patienten mit Proteinurie in unserer Studie höher, auch wenn die Zahlen anderer Studien stark variieren. In Kenia, Rwanda und Südafrika hatten 6-9% der therapienaiven Patienten eine Proteinurie, in Ghana waren es 33%, in Tansania 39%, in Nigeria 38% und 41% und in einer weiteren Studie in Südafrika 44% (Han et al. 2006; Wyatt et al. 2011; Wools-Kaloustian et al. 2007; Sarfo et al. 2013; Msango et al. 2011; Ayokunle et al. 2015; Emem et al. 2008; Fabian et al. 2009).

Die hohe Rate an Proteinurie in unserer Studie, vor allem bei therapienaiven Patienten, könnte u. a. mit Harnwegsinfektionen zusammenhängen. So hatten knapp ein Drittel der untersuchten Patienten (32,9%) eine Leukozyturie. Zwischen den therapienaiven Patienten und den Patienten mit Therapie war die Rate an Leukozyturie jedoch ähnlich hoch (28,9% vs. 34,5%; $p = 0,499$), was gegen ein vermehrtes Vorkommen von Harnwegsinfektionen bei therapienaiven Patienten spricht. Dennoch haben wir Patienten ohne Leukozyturie getrennt betrachtet, um Patienten mit Harnwegsinfektionen auszuschließen. Der Anteil an Patienten mit Proteinurie, aber ohne Leukozyturie lag bei 31,8%, und damit ähnlich hoch wie die Rate an Proteinurie in der gesamten Studienpopulation (33,3%). Die Rate an Proteinurie unter den Patienten ohne Leukozyturie war bei therapienaiven Patienten signifikant höher als bei therapierten Patienten (50% vs. 24,4%; $p = 0,009$), was ebenfalls der Verteilung innerhalb der gesamten Studienpopulation entspricht. Ein vermehrtes Vorkommen von Harnwegsinfektionen bei therapienaiven Patienten ist als Erklärungsversuch für die hohe Anzahl an Proteinurie unwahrscheinlich.

Eine andere Erklärung für die hohe Rate an Proteinurie unter therapienaiven Patienten ist die HIVAN. Dafür sprächen die Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIVAN – afrikanische Herkunft, männliches Geschlecht und eine niedrige CD4-Zellzahl (Diana and Naicker 2016; Hoffmann and Rockstroh 2014; Garko et al. 2015; Szczech 2001; Waheed and Atta 2014). Diese waren (bis auf die Herkunft) bei therapienaiven Patienten signifikant häufiger vertreten als bei Patienten mit Therapie (Männer: 44,7% vs. 27,7%, $p = 0,036$; mittlere CD4-Zellzahl:

203,8/mm³ vs. 459,6/mm³, $p < 0,001$). Zudem hatten therapienaive Patienten signifikant häufiger eine Nierenfunktionsstörung (40,4% vs. 24,4%, $p = 0,040$) und größere Nieren im Ultraschall (11,1 cm vs. 10,3 cm; $p < 0,001$), was auch für eine HIVAN sprechen könnte.

Auch bei Patienten mit Proteinurie fiel eine signifikant niedrigere CD4-Zellzahl (237,7/mm³ vs. 462,5/mm³; $p < 0,001$), signifikant niedrigere eGFR (66,5 ml/min vs. 80,9 ml/min; $p = 0,001$), größere Nieren (11,1 cm vs. 10,1 cm; $p = 0,001$) und zusätzlich eine erhöhte Echogenität der Nieren im Ultraschall auf ($p = 0,047$). In anderen Studien zur Ultraschalldiagnostik bei Patienten mit HIVAN waren die Nieren ebenfalls vergrößert und bei 57% bis 96% der Patienten mit HIVAN zeigte sich eine vermehrte Echogenität der Nieren (Grad 2 oder 3) (Atta et al. 2004; Eze et al. 2018; Garko et al. 2015).

Ob die hohe Rate an Proteinurie unter den therapienaiven Patienten tatsächlich auf eine HIVAN zurückzuführen ist, ließe sich jedoch nur durch eine histologische Untersuchung des Nierengewebes klären, da die Nierenbiopsie nach wie vor das einzige Verfahren ist um die Diagnose einer HIVAN zu sichern (Fine and Atta 2007; Cohen et al. 2017).

Die Prävalenz der HIVAN in SSA variiert stark und lag in verschiedenen Studien zwischen 5% und 83% (Diana and Naicker 2016). In Nierenbiopsien HIV-positiver Patienten mit Proteinurie in Südafrika zeigten sich in 83% der Fälle Zeichen einer HIVAN. 55% dieser Patienten hatte eine CD4-Zellzahl $< 200/\text{mm}^3$ und 32% hatten eine eGFR < 60 ml/min (Han et al. 2006). In Nigeria wurden Patienten mit Proteinurie und/oder erhöhtem Serumcreatinin ($> 1,5\text{mg/dl}$) biopsiert. Hier war in 70% der Fälle eine HIVAN für die Nierenfunktionsstörung verantwortlich und auch hier hatten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen niedrigere CD4-Zellzahlen als Patienten mit gesunden Nieren (253/mm³ vs. 320/mm³; $p = 0,022$) (Emem et al. 2008). In weiteren Studien aus Südafrika konnten Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Patienten in bis zu 53% der Fälle durch das histologische Bild einer HIVAN erklärt werden. Auch hier präsentierten sich die Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen, erhöhtem Serumcreatinin bzw. verminderter eGFR und eine erhöhte Rate an Proteinurie (Fabian et al. 2013; Gertholtz et al. 2006; Wearne et al. 2012). Eine weitere häufige histologische Diagnose ist die HIV-Immunkomplex-Nephritis (*engl.* HIV associated immune complex kidney disease; HIVICK), von welcher bisher angenommen wurde, sie komme hauptsächlich in der kaukasischen Bevölkerung vor (Gertholtz et al. 2006; Nochy et al. 1993; Connolly et al. 1995; Fabian et al. 2013). Patienten mit einer HIVICK zeigen ein ähnliches klinisches Bild wie Patienten mit einer HIVAN auf. Auch sie haben eine niedrige CD4-Zellzahl, ein erhöhtes Serumcreatinin bzw. eine erniedrigte eGFR und eine hohe Rate an Proteinurie. Diese Parameter sind zwar nicht so deutlich ausgeprägt wie bei

einer HIVAN, die einzige Möglichkeit der Differenzierung ist aber die histologische Untersuchung. Vergleichbar mit der HIVAN war auch das Ansprechen der Nierenfunktionsstörung auf den Beginn einer cART (Booth et al. 2016; Fabian et al. 2013; Gerntholtz et al. 2006).

Da die Proteinurie ein wichtiger Hinweis in der Diagnostik der HIVAN und anderen Nierenschädigungen ist und zudem mit einem schnelleren Voranschreiten der HIV-Infektion und mit einer höheren Letalität assoziiert ist, sollte eine einfach durchzuführende Urin-Teststreifen-Untersuchung gerade in ressourcenknappen Gegenden zur Screeninguntersuchung bei neu diagnostizierten HIV-Patienten gehören. Anschließend sollte das Ergebnis der Untersuchung in Zusammenschau mit dem klinischen Bild und dem laborchemischen Parametern des Patienten darüber entscheiden, ob weitere Diagnostik notwendig ist (Ayokunle et al. 2015; Diana and Naicker 2016; Fabian and Naicker 2009; Fabian et al. 2009; FolefackKaze et al. 2013; Atta et al. 2006; Mulenga et al. 2008; Gerntholtz et al. 2006; Szczech 2001; Msango et al. 2011; Kay 1992; Hoffmann and Rockstroh 2014; Gardner et al. 2003; Szczech et al. 2004).

Um das Voranschreiten einer HIVAN oder einer anderen HIV-assoziierten Nierenfunktionsstörung zu verhindern, empfehlen viele Autoren bei Diagnosestellung einer Nierenfunktionsstörung unabhängig von der CD4-Zellzahl mit einer cART zu beginnen (Diana and Naicker 2016; Fabian and Naicker 2009; Atta et al. 2006; Wearne et al. 2012; Ayokunle et al. 2015). Diese Empfehlung wurde auch in die aktuelle WHO-Leitlinie zur HIV-Therapie aufgenommen. In dieser empfiehlt die WHO bei HIV-Diagnose den sofortigen Beginn einer cART, unabhängig vom Krankheitsstadium und Komorbiditäten. Auf diese Weise wird selbst in ressourcenknappen Gegenden wie SSA, wo die Bestimmung der Nierenretentionsparameter und/oder eine Urinuntersuchung nicht routinemäßig durchgeführt werden können, das Voranschreiten einer möglichen HIV assoziierten Nierenschädigung verhindert (World Health Organization 2017, 2015).

Zusätzlich zur cART wird bei Patienten mit HIVAN und/oder starker Proteinurie die Therapie mit einem ACE-Hemmer (*engl.* angiotensin-converting enzyme) oder einem Angiotensin-Rezeptor Blocker (AT1-Blocker) empfohlen und das kardiovaskuläre Risiko sollte gesenkt werden (d. h. Therapie einer arteriellen Hypertonie, Gabe von Statinen, Rauchentwöhnung, Gewichtsreduktion bei Übergewicht) (Diana and Naicker 2016; Waheed and Atta 2014; Szczech 2001). Der Einsatz von Kortikosteroiden bei HIVAN ist umstritten und nicht abschließend geklärt (Fabian et al. 2013).

5.3 Nachuntersuchung

Von den 47 initial therapienaiven Patienten konnten 16 zu einer Nachuntersuchung nach durchschnittlich 216 Tagen rekrutiert werden. Jeder dieser Patienten hat von der cART profitiert. Bei allen besserten sich die eGFR und die CD4-Zellzahlen. Insgesamt hatten 6 der 16 Patienten vor Therapiebeginn eine Nierenfunktionsstörung. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird empfohlen, die Dosis antiretroviraler Medikamenten, die wie TDF ausschließlich über die Niere ausgeschieden werden, ab einer eGFR von < 50 ml/min zu reduzieren und prinzipiell auf feste Kombinationspräparate zu verzichten (Diana and Naicker 2016). Eine andere Möglichkeit ist, auf einen alternativen Wirkstoff zu wechseln (Poizot-Martin et al. 2013). Da in Kamerun TDF lediglich als Kombinationspräparat mit Lamivudin erhältlich ist (Fritzsche et al. 2017) wurde in dieser Studie bei Patienten mit schlechter eGFR AZT anstatt TDF eingesetzt. Patienten, die mit AZT anstatt TDF initiiert wurden, hatten initial eine deutlich schlechtere eGFR (45,1 ml/min vs. 79,03 ml/min). Dass diese Patienten sich in ihrer Nierenfunktion vergleichsweise stärker verbessert haben als die Patienten mit TDF, könnte daran liegen, dass der Ausgangswert hier deutlich geringer war. Wie Patienten mit ähnlich schlechten Ausgangswerten auf TDF reagiert hätten, können wir aufgrund der ordnungsgemäßen Berücksichtigung der Nierenfunktion bei der Wahl der cART nicht sagen.

In anderen Studien in SSA wurde ebenfalls ein positiver Effekt der cART auf die Nierenfunktion der HIV-Patienten festgestellt (Kamkuemah et al. 2015; Peters et al. 2008; Wools-Kaloustian et al. 2007; Fabian et al. 2013). So verbesserte sich in einer Studie in Uganda nach zwei Jahren unter cART (Stavudin in Kombination mit Lamivudin und entweder Nevirapin oder Efavirenz) die mediane eGFR um 21%, bei Patienten mit initialer Niereninsuffizienz sogar um 53% (Peters et al. 2008). TDF wurde jedoch in dieser Studie nicht verwendet.

5.4 Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat auf die Niere

TDF ist ein weit verbreitetes antiretrovirales Medikament, das in SSA aufgrund seiner langen Halbwertszeit (eine Tablette pro Tag genügt), seiner zusätzlichen Wirkung gegen Hepatitis B (HBV) und seinem Vorkommen in Kombinationspräparaten verstärkt eingesetzt wird (Chadwick et al. 2015; Hall et al. 2011; Lê et al. 2015; Kamkuemah et al. 2015; Mulenga et al. 2014; Seedat et al. 2017; Waal et al. 2017). In den Leitlinien der WHO von 2013 wird es als erste Wahl der cART empfohlen (World Health Organization 2013). Die Nierenverträglichkeit wird aufgrund des weitverbreiteten Einsatzes in der Literatur (u.a. von oben genannten Autoren) kontrovers diskutiert.

Bei den von uns untersuchten Patienten trat keine Verschlechterung der Nierenfunktion nach sechs Monaten auf, sowohl unter TDF-Therapie als auch unter TDF-freier Therapie. Sechs Monate nach Initiierung der Therapie verbesserte sich sowohl in der TDF Gruppe als auch in der AZT Gruppe die CD4-Zellzahl und eGFR. Dies stimmt mit anderen Studien in SSA überein, die sowohl bei TDF-haltiger als auch bei TDF-freier Therapie eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Beginn einer cART gezeigt haben (Reid et al. 2008; Salome et al. 2016). Weitere Studien, die speziell die Nierenverträglichkeit von TDF untersucht haben, kamen zum gleichen Ergebnis. Auch hier zeigten sich nach einem bis vier Jahren nach Initiierung der Therapie mit TDF keine renale Toxizität oder vermehrte Nierenfunktionsstörungen (Nelson et al. 2007; Gallant and Moore 2009; Izzedine et al. 2005; Kamkuemah et al. 2015; Pozniak et al. 2006). Wenn Verschlechterungen der Nierenfunktion auftraten, so passierte dies meist innerhalb des ersten Jahres nach Initiierung (Beaudrap et al. 2010; Izzedine et al. 2004; Gallant and Moore 2009; Salome et al. 2016). Im Gegenteil verbesserte sich die Nierenfunktion aber in vielen Studien unter TDF-Therapie, sowohl bei initial Nierengesunden, als auch bei Patienten mit initial schlechter Nierenfunktion (Waal et al. 2017; Reid et al. 2008; Kamkuemah et al. 2015).

So kommen oben genannte Kohortenstudien aus SSA zu dem Ergebnis, dass TDF als nierensicher einzustufen ist und auch ohne die Verfügbarkeit von Nierenscreening-Untersuchungen in ressourcenknappen Gegenden eingesetzt werden kann, selbst bei Risikopatienten (Reid et al. 2008; Mulenga et al. 2014; Kamkuemah et al. 2015; Salome et al. 2016; Stohr et al. 2011; Waal et al. 2017). Andere Studien, die TDF prinzipiell als nierensicher einstufen, raten dazu Screening-Untersuchungen lediglich auf Risikopatienten und Patienten nach langjähriger TDF Einnahme zu beschränken (Salome et al. 2016; Waal et al. 2017). Eine durchgeführte Metaanalyse kommt ebenfalls zu diesem Schluss, auch wenn ein geringer und klinisch nicht relevanter Nierenfunktionsverlust beobachtet wurde (Cooper et al. 2010; Mulenga et al. 2014).

Trotz vieler Studien, welche die Nierensicherheit TDFs belegen, gibt es Fallbeschreibungen, die einen Zusammenhang zwischen TDF-Einnahme und tubulären sowie glomerulären Nierenschädigungen zeigen (Creput et al. 2003; Rollot et al. 2003; Wood et al. 2009; Schaaf et al. 2003; Peyriere et al. 2004). Ebenso gibt es Studien, die auf eine potentielle Nephrotoxizität TDFs hinweisen. In Europa und Nordamerika war TDF in mehreren Studien mit einer Reduktion der Nierenfunktion, Entwicklung einer chronischer Niereninsuffizienz, tubulären Funktionseinschränkungen und Proteinurie assoziiert (Scherzer et al. 2012; Crane et al. 2007; Gallant et al. 2005; Mocroft et al. 2010; Dauchy et al. 2011). Als zusätzlicher Risikofaktor für eine schlechte glomeruläre Nierenfunktion unter TDF-Therapie wurde die Kombination mit PIs, insbesondere Atazanavir beschrieben, da diese zu erhöhten TDF-Plasmakonzentrationen führen

(Lê et al. 2015; Poizot-Martin et al. 2013; Young et al. 2012; Dauchy et al. 2011; Fux et al. 2007; Gallant and Moore 2009). Der nephrotoxische Effekt TDFs ist konzentrationsabhängig, ein Therapeutisches Drug Monitoring oder die regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wäre somit vor allem bei Patienten, die zusätzlich PIs erhalten sinnvoll (Gallant and Moore 2009; Fux et al. 2007; Lê et al. 2015; Poizot-Martin et al. 2013; Young et al. 2012; Pozniak et al. 2006). Dies konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Patienten die zusätzlich zu TDF einen PI erhielten zeigten weder eine signifikant schlechtere eGFR, noch hatten sie signifikant öfter eine Proteinurie als Patienten die neben TDF einen NRTI erhielten ($p = 0,701$; $p = 1,000$). Allerdings ist der Vergleich schwierig, da in unserer Studie lediglich 13 Patienten einen PI erhielten (106 Patienten erhielten dagegen einen NNRTI).

In SSA überwiegen Studien, die TDF als nierensicher einstufen, allerdings gibt es auch hier Studien, die einen Rückgang der eGFR unter TDF-Therapie beschrieben haben (Agbaji et al. 2011; Lê et al. 2015). Eine aktuelle Studie aus Südafrika kam zu dem Schluss, dass TDF bei Patienten mit akutem Nierenversagen einen nephrotoxischen Effekt hat. Patienten unter TDF wiesen vermehrt Proteinurien auf, zeigten häufiger eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion und eine langsamere Erholung der Niere (Seedat et al. 2017).

5.5 Limitationen der Studie

Eine der Limitationen der Studie ist die ungleiche Verteilung von Geschlecht und Alter zwischen den Patienten mit und ohne Therapie. Dies tritt in Querschnittsstudien immer wieder auf und führt zu ungleichen Gruppen. Zudem war die Gruppe der therapienaiven Patienten deutlich kleiner als die Gruppe therapieerfahrenen Patienten. Trotzdem hat die Miteinbeziehung von Geschlecht und Alter als unabhängige Variable in der multivariaten Analyse das Ergebnis nicht verfälscht. Die Untersuchung von PI als zusätzlicher Risikofaktor für einen möglichen nephrotoxischen Effekt von TDF, konnte aufgrund der ungleichen Verteilung (13 Patienten mit PI vs. 106 mit NNRTI) nicht gründlich durchgeführt werden.

Alle Laboruntersuchungen wurden vor Ort im Labor des Krankenhaus Limbe durchgeführt um alltägliche Bedingungen zu simulieren. Hierdurch konnten Untersuchungen wie Beta-Mikroglobulin-Bestimmungen im Urin zur spezifischen Erkennung von TDF-Nephropathien oder die Diagnostik von Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C (HCV) nicht durchgeführt werden. HCV ist mit einem erhöhtem Risiko für chronische Niereninsuffizienz assoziiert (Mallipattu et al. 2014; Kinai and Hanabusa 2005; Diana and Naicker 2016). In einer 2016 in Kamerun durchgeführten Studie betrug die Koinfektionsrate von HIV-Patienten mit HBV 6,1% und mit HCV 2,8%

(Luma et al. 2016). Für die Patienten dieser Studie muss eine ähnlich hohe Konfektionsrate angenommen werden. Es war uns trotz aller Bemühungen nicht möglich, mehr als 16 Patienten zur Nachuntersuchung zu mobilisieren, zusätzlich ist der Zeitraum von 6-8 Monaten Dauer der Therapie zu kurz um endgültig den Einfluss von TDF auf die Nierenfunktion zu bewerten. Die Unterscheidung einer chronischen Niereninsuffizienz von einem akuten Nierenfunktionsverlust war durch die einmalige Untersuchung der Patienten und dem Fehlen an Verlaufswerten nicht möglich.

6 Schlussfolgerung

Die hohe Rate an therapienaiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Proteinurie hängt wohl mit dem schlechten allgemeinen Gesundheitsstatus der Patienten und dem weit vorgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion zum Diagnosezeitpunkt zusammen. Ob es sich dabei um HIV-assoziierte Nephropathien, andere HIV bedingte Nierenerkrankungen oder Komorbiditäten handelt, lässt sich durch die limitierten labordiagnostischen Möglichkeiten nicht abschließend klären. Die hohe Rate an HIVAN in Westafrika und bei Afroamerikanern westafrikanischer Herkunft lässt aber vermuten, dass HIVAN der Grund für viele der Nierenfunktionsstörungen ist. Unabhängig davon, welche Nierenerkrankung zugrunde liegt, hätten 40% der therapienaiven Patienten mit dosisreduziertem TDF oder einem alternativen Wirkstoff (in Kamerun Zidovudin) initiiert werden müssen, um zu hohe TDF Plasmaspiegel zu vermeiden. Dies ist bei den von uns nachuntersuchten Patienten auch beachtet worden.

Die aktuelle WHO-Leitlinie, alle HIV-Patienten nach Sicherung der Diagnose unabhängig vom klinischem Bild und Immunstatus, zu therapieren, könnte die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz bei HIV-Patienten in SSA reduzieren. Dennoch ist die schnelle Diagnose einer Nierenfunktionsstörung nötig, um sowohl die cART anpassen zu können als auch etwaige andere Therapien zu initiieren. Nur so kann die Prognose der Patienten mit HIV-bedingten Nierenerkrankungen verbessert werden. Ein erster Schritt wäre die Einführung eines Algorithmus in HIV-Kliniken Kameruns um alle Patienten mit gesicherter HIV-Infektion noch vor cART-Initiierung auf Nierenfunktionsstörungen zu screenen. Hierzu sollten mindestens eine Bestimmung der Nierenretentionsparameter und eine Urin-Teststreifen Untersuchung gehören.

TDF ist eins der meist eingesetzten antiretroviralen Medikamente. Kombinationspräparate mit anderen antiretroviralen Medikamenten in einer Tablette machen die HIV-Therapie einfacher und standardisierter, was gerade in Entwicklungsländern die Zugänglichkeit zur antiretroviralen Therapie und deren Umsetzung erleichtert. Dies und die gute antivirale Wirksamkeit machen TDF unersetzlich im Kampf gegen HIV und AIDS in Afrika. Dennoch ist dort, wo Laboratoriumsmedizin und klinische Überwachung nicht gesichert sind, die Kenntnis von Risiken und Nebenwirkungen einer vereinfachten standardisierten Therapie umso wichtiger. Hierfür werden weitere Langzeitstudien aus SSA benötigt, die spezifisch den Effekt von TDF auf die Niere nach langjähriger Einnahme untersuchen. Einen unmittelbaren nephrotoxischen Effekt scheint es nicht zu geben, vielmehr profitierten alle Patienten in ihrer Nierenfunktion von der Initiierung einer cART unabhängig von der Wirkstoffkombination.

Jedoch hatten auch knapp ein Viertel der Patienten in dieser Studie unter Therapie mit TDF eine Nierenfunktionsstörung und hätten somit eine Dosisreduktion oder ein Wirkstoffwechsel erfahren müssen. Realistisch ist dies in der Region unserer Studie jedoch nicht und könnte durch kompliziertere Wirkstoffkombinationen die Umsetzung und Compliance der cART verschlechtern. Dies würde wiederum zu geringerer viraler Suppression führen, was wiederum HIV-bedingte Nierenerkrankungen begünstigt. Der bessere Weg wäre, die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen und vor Änderung der cART zunächst andere Gründe für eine Nierenfunktionsstörung auszuschließen.

Solange Langzeitstudien in SSA fehlen, sollte die Nierenfunktion bei allen HIV-Patienten regelmäßig überprüft werden um auf einen Anstieg des Serumcreatinin und Abfall der eGFR zeitnah reagieren zu können. Die Einführung des weniger nephrotoxischen Tenofovir Alafenamid (TAF) könnte die Handhabung der cART bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erleichtern.

7 Literaturverzeichnis

1. Agbaji, O. O.; Agaba, P. A.; Idoko, J. A.; Taiwo, B.; Murphy, R.; Kanki, P.; Ekong, E. (2011): Temporal changes in renal glomerular function associated with the use of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-infected Nigerians. In *West African journal of medicine* 30 (3), pp. 164–168.
2. Atta, Mohamed G.; Gallant, Joel E.; Rahman, M. Hafizur; Nagajothi, Nagapradeep; Racusen, Lorraine C.; Scheel, Paul J.; Fine, Derek M. (2006): Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (10), pp. 2809–2813.
3. Atta, Mohamed G.; Longenecker, J. Craig; Fine, Derek M.; Nagajothi, Nagapradeep; Grover, Davinder S.; Wu, Jean et al. (2004): Sonography as a predictor of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. In *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 23 (5), 603-10; quiz 612-3.
4. Ayokunle, Dada Samuel; Olusegun, Olanrewaju Timothy; Ademola, Aderibigbe; Adindu, Chijioke; Olaitan, Rafiu Mojeed; Oladimeji, Ajayi Akande (2015): Prevalence of chronic kidney disease in newly diagnosed patients with Human immunodeficiency virus in Ilorin, Nigeria. In *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 37 (2), pp. 177–184.
5. Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J. et al. (2004): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983. In *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 56 (2), pp. 126–129.
6. Beaudrap, Pierre de; Diallo, Mouhamadou Baila; Landman, Roland; Gueye, Ndeye Fatou; Ndiaye, Ibrahima; Diouf, Assane et al. (2010): Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a Senegalese cohort (ANRS 1215). In *AIDS research and human retroviruses* 26 (11), pp. 1221–1227.
7. Becker, Franziska Dorothee (2015): Prophylaxe und Prävalenz von Hepatitis B, Hepatitis C und HIV bei Krankenhausmitarbeitern in Fako, Kamerun. Universität Rostock, Rostock. Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten.

8. Booth, John W.; Hamzah, Lisa; Jose, Sophie; Horsfield, Catherine; O'Donnell, Patrick; McAdoo, Stephen et al. (2016): Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (12), pp. 2099–2107.
9. Bureau of Democracy, Human Rights and Labor (2013): Country reports on human rights practices for 2011, cameroon. [Place of publication not identified]: Not Avail.
10. Center for Disease Control (1982a): Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. In *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 31 (19), pp. 249–251.
11. Center for Disease Control (1982b): Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons--United States. In *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 31 (22), 294, 300-1.
12. Chadwick, David R.; Sarfo, Fred S.; Kirk, Elaine S. M.; Owusu, Dorcas; Bedu-Addo, George; Parris, Victoria et al. (2015): Tenofovir is associated with increased tubular proteinuria and asymptomatic renal tubular dysfunction in Ghana. In *BMC nephrology* 16, p. 195.
13. Clercq, Erik de (2009): The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. In *Reviews in medical virology* 19 (5), pp. 287–299.
14. Cohen, Scott D.; Kimmel, Paul L. (2007): HIV-associated renal diseases in Africa a desperate need for additional study. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (8), pp. 2116–2119.
15. Cohen, Scott D.; Kopp, Jeffrey B.; Kimmel, Paul L. (2017): Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. In *The New England journal of medicine* 377 (24), pp. 2363–2374.
16. Connolly, J. O.; Weston, C. E.; Hendry, B. M. (1995): HIV-associated renal disease in London hospitals. In *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 88 (9), pp. 627–634.
17. Cooper, Ryan D.; Wiebe, Natasha; Smith, Nathaniel; Keiser, Philip; Naicker, Saraladevi; Tonelli, Marcello (2010): Systematic review and meta-analysis: renal safety of

- tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (5), pp. 496–505.
18. Crane, Heidi M.; Kestenbaum, Bryan; Harrington, Robert D.; Kitahata, Mari M. (2007): Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. In *AIDS (London, England)* 21 (11), pp. 1431–1439.
 19. Creput, Caroline; Gonzalez-Canali, Gustavo; Hill, Gary; Piketty, Christophe; Kazatchkine, Michel; Nochy, Dominique (2003): Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. In *AIDS (London, England)* 17 (6), pp. 935–937. DOI: 10.1097/01.aids.0000060331.12269.9a.
 20. Dauchy, Frederic-Antoine; Lawson-Ayayi, Sylvie; La Faille, Renaud de; Bonnet, Fabrice; Rigotherier, Claire; Mehse, Nadia et al. (2011): Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. In *Kidney international* 80 (3), pp. 302–309.
 21. Department of Health and Human Services (2016): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Available online at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, checked on 4/26/2016.
 22. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (2015): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion.
 23. Diana, Nina E.; Naicker, Saraladevi (2016): Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. In *International journal of nephrology and renovascular disease* 9, pp. 223–234.
 24. Emem, Chioma Pedro; Arogundade, Fatiu; Sanusi, Abubakr; Adelusola, Kayode; Wokoma, Friday; Akinsola, Adewale (2008): Renal disease in HIV-seropositive patients in Nigeria: an assessment of prevalence, clinical features and risk factors. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 23 (2), pp. 741–746.
 25. Essex, M.; McLane, M. F.; Lee, T. H.; Falk, L.; Howe, C. W.; Mullins, J. I. et al. (1983): Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. In *Science (New York, N.Y.)* 220 (4599), pp. 859–862.

26. European AIDS Clinical Society: Guidelines. Version 8, October 2015. English (2015).
27. Eze, Cletus Uche; Eze, Charles Ugwoke; Adeyomoye, Adekunle (2018): Sonographic evaluation of kidney echogenicity and morphology among HIV sero-positive adults at Lagos University Teaching Hospital. In *Journal of ultrasound*.
28. Fabian, June; Naicker, Saraladevi (2009): HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. In *Nature reviews. Nephrology* 5 (10), pp. 591–598.
29. Fabian, June; Naicker, Saraladevi; Goetsch, Stewart; Venter, Willem Daniel Francois (2013): The clinical and histological response of HIV-associated kidney disease to antiretroviral therapy in South Africans. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (6), pp. 1543–1554.
30. Fabian, June; Naicker, Saraladevi; Venter, Willem D. F.; Baker, Lee; Naidoo, Sagren; Paget, Graham; Wadee, Shoyab (2009): Urinary screening abnormalities in antiretroviral-naïve HIV-infected outpatients and implications for management--a single-center study in South Africa. In *Ethnicity & disease* 19 (1 Suppl 1), S1-80-5.
31. Fiebig, Eberhard W.; Wright, David J.; Rawal, Bhupat D.; Garrett, Patricia E.; Schumacher, Richard T.; Peddada, Lorraine et al. (2003): Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. In *AIDS (London, England)* 17 (13), pp. 1871–1879.
32. Fine, Derek M.; Atta, Mohamed G. (2007): Kidney disease in the HIV-infected patient. In *AIDS patient care and STDs* 21 (11), pp. 813–824.
33. Fine, Derek M.; Gallant, Joel E. (2013): Nephrotoxicity of antiretroviral agents: is the list getting longer? In *The Journal of infectious diseases* 207 (9), pp. 1349–1351.
34. FolefackKaze, Francois; Kengne, Andre-Pascal; Pefura Yone, Eric Walter; NdamFemben, Nelly Sandra; Ashuntantang, Gloria (2013): Renal function, urinalysis abnormalities and correlates among HIV-infected Cameroonians naïve to antiretroviral therapy. In *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 24 (6), pp. 1291–1297.
35. Fritzsche, Carlos; Rudolph, Jens; Huenten-Kirsch, Barbara; Hemmer, Christoph J.; Tekoh, Robert; Kuwoh, Pius B. et al. (2017): Effect of Tenofovir Diproxil Fumarate on

Renal Function and Urinalysis Abnormalities in HIV-Infected Cameroonian Adults. In *The American journal of tropical medicine and hygiene* 97 (5), pp. 1445–1450.

36. Fux, Christoph A.; Simcock, Mathew; Wolbers, Marcel; Bucher, Heiner C.; Hirschel, Bernard; Opravil, Milos et al. (2007): Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. In *Antiviral therapy* 12 (8), pp. 1165–1173.
37. Gallant, Joel E.; DeJesus, Edwin; Arribas, Jose R.; Pozniak, Anton L.; Gazzard, Brian; Campo, Rafael E. et al. (2006): Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. In *The New England journal of medicine* 354 (3), pp. 251–260.
38. Gallant, Joel E.; Moore, Richard D. (2009): Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. In *AIDS (London, England)* 23 (15), pp. 1971–1975.
39. Gallant, Joel E.; Parish, Michelle A.; Keruly, Jeanne C.; Moore, Richard D. (2005): Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40 (8), pp. 1194–1198.
40. Gallant, Joel E.; Staszewski, Schlomo; Pozniak, Anton L.; DeJesus, Edwin; Suleiman, Jamal M. A. H.; Miller, Michael D. et al. (2004): Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. In *JAMA* 292 (2), pp. 191–201.
41. Gallant, Joel E.; Winston, Jonathan A.; DeJesus, Edwin; Pozniak, Anton L.; Chen, Shan-Shan; Cheng, Andrew K.; Enejosa, Jeffrey V. (2008): The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. In *AIDS (London, England)* 22 (16), pp. 2155–2163.
42. Gallo, R. C.; Sarin, P. S.; Gelmann, E. P.; Robert-Guroff, M.; Richardson, E.; Kalyanaraman, V. S. et al. (1983): Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In *Science (New York, N.Y.)* 220 (4599), pp. 865–867.

43. Gardner, Lytt I.; Holmberg, Scott D.; Williamson, John M.; Szczech, Lynda A.; Carpenter, Charles C. J.; Rompalo, Anne M. et al. (2003): Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. In *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 32 (2), pp. 203–209.
44. Garko, Sani Suleiman; Ibinaiye, Philip Oluleke; Abba, Suwaid Moh'd; Ahmed, Ahidjo; Tanimu, Sa'ad Suleiman; Okere, Philip Chinedu (2015): The utilization of diagnostic ultrasound in the evaluation of the kidneys in HIV-associated nephropathy. In *West African Journal of Radiology* 22 (1), pp. 20–26.
45. Gerntholtz, T. E.; Goetsch, S. J. W.; Katz, I. (2006): HIV-related nephropathy: a South African perspective. In *Kidney international* 69 (10), pp. 1885–1891.
46. Gottlieb, M. S.; Schroff, R.; Schanker, H. M.; Weisman, J. D.; Fan, P. T.; Wolf, R. A.; Saxon, A. (1981): Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. In *The New England journal of medicine* 305 (24), pp. 1425–1431. DOI: 10.1056/NEJM198112103052401.
47. Gottlieb, Michael S. (2006): Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. In *American journal of public health* 96 (6), 980-1; discussion 982-3.
48. Gouws, Eleanor; Cuchi, Paloma (2012): Focusing the HIV response through estimating the major modes of HIV transmission: a multi-country analysis. In *Sexually transmitted infections* 88 Suppl 2, p. 85. DOI: 10.1136/sextrans-2012-050719.
49. Hall, Andrew M.; Hendry, Bruce M.; Nitsch, Dorothea; Connolly, John O. (2011): Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. In *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 57 (5), pp. 773–780. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
50. Hamper, U. M.; Goldblum, L. E.; Hutchins, G. M.; Sheth, S.; Dahnert, W. F.; Bartlett, J. G.; Sanders, R. C. (1988): Renal involvement in AIDS: sonographic-pathologic correlation. In *AJR. American journal of roentgenology* 150 (6), pp. 1321–1325.
51. Han, T. M.; Naicker, S.; Ramdial, P. K.; Assounga, A. G. (2006): A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. In *Kidney international* 69 (12), pp. 2243–2250.

52. Hoffmann, Christian; Rockstroh, Jürgen K. (Eds.) (2014): HIV 2014/2015. www.hiv-buch.de. Berlin: Medizin Fokus Verlag (2014).
53. Hsu, Chi-Yuan; Lin, Feng; Vittinghoff, Eric; Shlipak, Michael G. (2003): Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. In *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 14 (11), pp. 2902–2907.
54. Institut National de la Statistique (2012): Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples, (EDS-MICS), 2011. République du Cameroun. Yaoundé, Cameroon, Calverton, Maryland, U.S.A.: Institut nacional de la statistique, Ministère de l'économie de la Planification et de l'Aménagement du Territoire, Ministère de la Santé Publique; ICF International.
55. International Crisis Group (2010): Cameroon. Fragile state? [Dakar, Nairobi, Brussels]: International Crisis Group (Africa report, no. 160).
56. Izzedine, Hassane; Hulot, Jean Sebastien; Vittecoq, Daniel; Gallant, Joel E.; Staszewski, Schlomo; Launay-Vacher, Vincent et al. (2005): Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (4), pp. 743–746.
57. Izzedine, Hassane; Isnard-Bagnis, Corinne; Hulot, Jean Sebastien; Vittecoq, Daniel; Cheng, Andrew; Jais, Carmen Kreft et al. (2004): Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. In *AIDS (London, England)* 18 (7), pp. 1074–1076.
58. Kamkuemah, Monika; Kaplan, Richard; Bekker, Linda-Gail; Little, Francesca; Myer, Landon (2015): Renal impairment in HIV-infected patients initiating tenofovir-containing antiretroviral therapy regimens in a Primary Healthcare Setting in South Africa. In *Tropical medicine & international health : TM & IH* 20 (4), pp. 518–526.
59. Kao, W. H. Linda; Klag, Michael J.; Meoni, Lucy A.; Reich, David; Berthier-Schaad, Yvette; Li, Man et al. (2008): MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. In *Nature genetics* 40 (10), pp. 1185–1192.
60. Kay, C. J. (1992): Renal diseases in patients with AIDS: sonographic findings. In *AJR. American journal of roentgenology* 159 (3), pp. 551–554.

61. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2013): KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In *Kidney international supplements* 3 (1), pp. 1–150.
62. Kinai, Ei; Hanabusa, Hideji (2005): Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. In *AIDS (London, England)* 19 (17), pp. 2031–2033.
63. Koch, K. L.; Shankey, T. V.; Weinstein, G. S.; Dye, R. E.; Abt, A. B.; Current, W. L.; Eyster, M. E. (1983): Cryptosporidiosis in a patient with hemophilia, common variable hypogammaglobulinemia, and the acquired immunodeficiency syndrome. In *Annals of internal medicine* 99 (3), pp. 337–340.
64. Kopp, Jeffrey B.; Smith, Michael W.; Nelson, George W.; Johnson, Randall C.; Freedman, Barry I.; Bowden, Donald W. et al. (2008): MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. In *Nature genetics* 40 (10), pp. 1175–1184.
65. Lê, Minh Patrick; Landman, Roland; Koulla-Shiro, Sinata; Charpentier, Charlotte; Sow, Papa-Salif; Diallo, Mamadou-Baila et al. (2015): Tenofovir plasma concentrations related to estimated glomerular filtration rate changes in first-line regimens in African HIV-infected patients. ANRS 12115 DAYANA substudy. In *J. Antimicrob. Chemother.* 70 (5), pp. 1517–1521. DOI: 10.1093/jac/dku532.
66. Levey, Andrew S.; Stevens, Lesley A.; Schmid, Christopher H.; Zhang, Yaping Lucy; Castro, Alejandro F.; Feldman, Harold I. et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. In *Annals of internal medicine* 150 (9), pp. 604–612.
67. Lucas, Gregory M.; Mehta, Shruti H.; Atta, Mohamed G.; Kirk, Gregory D.; Galai, Noya; Vlahov, David; Moore, Richard D. (2007): End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. In *AIDS (London, England)* 21 (18), pp. 2435–2443.
68. Luma, Henry Namme; Eloumou, Servais Albert Fiacre Bagnaka; Ekaney, Domin Sone Majunda; Lekpa, Fernando Kemta; Donfack-Sontsa, Olivier; Ngahane, Bertrand Hugo Mbatchou; Mapoure, Yacouba Njankouo (2016): Sero-prevalence and Correlates of Hepatitis B and C Co-infection Among HIV-infected Individuals in Two Regional Hospitals in Cameroon. In *The open AIDS journal* 10, pp. 199–208.

69. Mahiane, Severin-Guy; Legeai, Camille; Taljaard, Dirk; Latouche, Aurelien; Puren, Adrian; Peillon, Aurelie et al. (2009): Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. In *AIDS (London, England)* 23 (3), pp. 377–383.
70. Mallipattu, Sandeep K.; Salem, Fadi; Wyatt, Christina M. (2014): The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. In *Kidney international* 86 (2), pp. 259–265.
71. Marx, J. L. (1982): New disease baffles medical community. In *Science (New York, N.Y.)* 217 (4560), pp. 618–621.
72. Masur, H.; Michelis, M. A.; Greene, J. B.; Onorato, I.; Stouwe, R. A.; Holzman, R. S. et al. (1981): An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. In *The New England journal of medicine* 305 (24), pp. 1431–1438. DOI: 10.1056/NEJM198112103052402.
73. Mbaku, John Mukum (2005): Culture and customs of Cameroon. Westport, Conn.: Greenwood Press (Culture & customs of Africa). Available online at <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy1510/2005003527-b.html>.
74. Ministere de la santé publique (2014): Directives nationales de prevention et de prise en charge du VIH au Cameroun.
75. Ministry of Women's Empowerment and the Family (2013): Statistical yearbook.
76. Mocroft, Amanda; Kirk, Ole; Reiss, Peter; Wit, Stephane de; Sedlacek, Dalibor; Beniowski, Marek et al. (2010): Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. In *AIDS (London, England)* 24 (11), pp. 1667–1678.
77. Moyle, Graeme J.; Stellbrink, Hans-Jurgen; Compston, Juliet; Orkin, Chloe; Arribas, Jose R.; Domingo, Pere et al. (2013): 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. In *Antiviral therapy* 18 (7), pp. 905–913.
78. Msango, Leonard; Downs, Jennifer A.; Kalluvya, Samuel E.; Kidenya, Benson R.; Kabangila, Rodrick; Johnson, Warren D., JR et al. (2011): Renal dysfunction among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. In *AIDS (London, England)* 25 (11), pp. 1421–1425.

79. Mulenga, Lloyd; Musonda, Patrick; Mwango, Albert; Vinikoor, Michael J.; Davies, Mary-Ann; Mweemba, Aggrey et al. (2014): Effect of baseline renal function on tenofovir-containing antiretroviral therapy outcomes in Zambia. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 58 (10), pp. 1473–1480.
80. Mulenga, Lloyd B.; Kruse, Gina; Lakhi, Shabir; Cantrell, Ronald A.; Reid, Stewart E.; Zulu, Isaac et al. (2008): Baseline renal insufficiency and risk of death among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. In *AIDS (London, England)* 22 (14), pp. 1821–1827.
81. Neba, Aaron S. (1991): *Géographie moderne de la République du Cameroun*. 2. ed. Camden, N.J.: Editions Neba.
82. Nelson, Mark R.; Katlama, Christine; Montaner, Julio S.; Cooper, David A.; Gazzard, Brian; Clotet, Bonaventura et al. (2007): The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. In *AIDS (London, England)* 21 (10), pp. 1273–1281.
83. Ngah Ngah, Symplise; Kingue, Samuel; Peyou Ndi, Marlyse Paule; Bela, Achille Christian (2013): Understanding the Labour Market of Human Resources for Health in Cameroon. Working Paper.
84. Nochy, D.; Glotz, D.; Dosquet, P.; Pruna, A.; Guettier, C.; Weiss, L. et al. (1993): Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 8 (1), pp. 11–19.
85. Okafor, U. H.; Unuigbo, E. I.; Chukwuonye, E. (2016): Prevalence and clinical and laboratory characteristics of kidney disease in anti-retroviral-naïve human immunodeficiency virus-infected patients in South-South Nigeria. In *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 27 (1), pp. 129–134.
86. Peters, Philip J.; Moore, David M.; Mermin, Jonathan; Brooks, John T.; Downing, Robert; Were, Willy et al. (2008): Antiretroviral therapy improves renal function among HIV-infected Ugandans. In *Kidney international* 74 (7), pp. 925–929.

87. Peyriere, Helene; Reynes, Jacques; Rouanet, Isabelle; Daniel, Nathalie; Boever, Corinne Merle de; Mauboussin, Jean-Marc et al. (2004): Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. In *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 35 (3), pp. 269–273.
88. Poizot-Martin, Isabelle; Solas, Caroline; Allemand, Julie; Obry-Roguet, Veronique; Pradel, Vincent; Bregigeon, Sylvie et al. (2013): Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. In *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 62 (4), pp. 375–380.
89. Popovic, M.; Sarngadharan, M. G.; Read, E.; Gallo, R. C. (1984): Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. In *Science (New York, N.Y.)* 224 (4648), pp. 497–500.
90. Pozniak, Anton L.; Gallant, Joel E.; DeJesus, Edwin; Arribas, Jose R.; Gazzard, Brian; Campo, Rafael E. et al. (2006): Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. In *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 43 (5), pp. 535–540.
91. Quinn, T. C. (1996): Global burden of the HIV pandemic. In *Lancet (London, England)* 348 (9020), pp. 99–106.
92. Rao, T. K.; Filippone, E. J.; Nicastrì, A. D.; Landesman, S. H.; Frank, E.; Chen, C. K.; Friedman, E. A. (1984): Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. In *The New England journal of medicine* 310 (11), pp. 669–673. DOI: 10.1056/NEJM198403153101101.
93. Reid, Andrew; Stohr, Wolfgang; Walker, A. Sarah; Williams, Ian G.; Kityo, Cissy; Hughes, Peter et al. (2008): Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (8), pp. 1271–1281.
94. Richey, Lauren E.; Halperin, Jason (2013): Acute human immunodeficiency virus infection. In *The American journal of the medical sciences* 345 (2), pp. 136–142.
95. Rollot, Florence; Nazal, Eve-Marie; Chauvelot-Moachon, Laurence; Kelaidi, Charikleia; Daniel, Nathalie; Saba, Mona et al. (2003): Tenofovir-related Fanconi syndrome

- with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37 (12), e174-6.
96. Salome, Tino; Kasamba, Ivan; Mayanja, Billy Nsubuga; Kazooba, Patrick; Were, Jackson; Kaleebu, Pontiano; Munderi, Paula (2016): The effect of Tenofovir on renal function among Ugandan adults on long-term antiretroviral therapy: a cross-sectional enrolment analysis. In *AIDS research and therapy* 13 (1), p. 28.
 97. Sarfo, Fred S.; Keegan, Rosie; Appiah, Lambert; Shakoor, Shaid; Phillips, Richard; Norman, Betty et al. (2013): High prevalence of renal dysfunction and association with risk of death amongst HIV-infected Ghanaians. In *The Journal of infection* 67 (1), pp. 43–50.
 98. Schaaf, B.; Aries, S. P.; Kramme, E.; Steinhoff, J.; Dalhoff, K. (2003): Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37 (3), p. 3.
 99. Scherzer, Rebecca; Estrella, Michelle; Li, Yongmei; Choi, Andy I.; Deeks, Steven G.; Grunfeld, Carl; Shlipak, Michael G. (2012): Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. In *AIDS (London, England)* 26 (7), pp. 867–875.
 100. Schooley, Robert T.; Ruane, Peter; Myers, Robert A.; Beall, Gildon; Lampiris, Harry; Berger, Daniel et al. (2002): Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. In *AIDS (London, England)* 16 (9), pp. 1257–1263.
 101. Seedat, Faheem; Martinson, Neil; Motlhaoleng, Katlego; Abraham, Pattamukkil; Mancama, Dalu; Naicker, Saraladevi; Variava, Ebrahim (2017): Acute Kidney Injury, Risk Factors, and Prognosis in Hospitalized HIV-Infected Adults in South Africa, Compared by Tenofovir Exposure. In *AIDS research and human retroviruses* 33 (1), pp. 33–40.
 102. Siegal, F. P.; Lopez, C.; Hammer, G. S.; Brown, A. E.; Kornfeld, S. J.; Gold, J. et al. (1981): Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. In *The New England journal of medicine* 305 (24), pp. 1439–1444. DOI: 10.1056/NEJM198112103052403.

103. Soleiman, Afschin (2011): Pathophysiologie und Pathodiagnostik HIV assoziierter Nierenerkrankungen. In *Nephro Script* 14 (3), pp. 21–24.
104. Stehman-Breen, Catherine O.; Gillen, Daniel; Steffes, Michael; Jacobs, David R., JR; Lewis, Cora E.; Kiefe, Catarina I.; Siscovick, David (2003): Racial differences in early-onset renal disease among young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. In *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 14 (9), pp. 2352–2357.
105. Stohr, Wolfgang; Reid, Andrew; Walker, A. Sarah; Ssali, Francis; Munderi, Paula; Mambule, Ivan et al. (2011): Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4-5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. In *Antiviral therapy* 16 (7), pp. 1011–1020.
106. Szczech, L. A. (2001): Renal diseases associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course, and management. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (1), pp. 115–119.
107. Szczech, Lynda Anne; Hoover, Donald R.; Feldman, Joseph G.; Cohen, Mardge H.; Gange, Stephen J.; Gooze, Lisa et al. (2004): Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39 (8), pp. 1199–1206.
108. UNAIDS (2016): AIDS by the numbers. AIDS is not over, but it can be. Available online at <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers>, checked on 1/24/2017.
109. United Nations Department of Economic and Social Affairs (2015): World population prospects. The 2015 revision : key findings and advance tables. 2015 revision. New York: United Nations (Economic & Social Affairs, ESA/P/WP. 241).
110. United Nations Development Programme (2011): Human Development Report 2011.
111. United Nations Development Programme (2016a): Human development report 2015. [S.l.]: United Nations.
112. United Nations Development Programme (2016b): Human development report 2016. Human development for everyone. New York, NY: United Nations Publications.

113. Waal, Renee de; Cohen, Karen; Fox, Matthew P.; Stinson, Kathryn; Maartens, Gary; Boulle, Andrew et al. (2017): Changes in estimated glomerular filtration rate over time in South African HIV-1-infected patients receiving tenofovir: a retrospective cohort study. In *Journal of the International AIDS Society* 20 (1), pp. 1–8.
114. Waheed, Sana; Atta, Mohamed G. (2014): Predictors of HIV-associated nephropathy. In *Expert review of anti-infective therapy* 12 (5), pp. 555–563.
115. Wearne, Nicola; Swanepoel, Charles R.; Boulle, Andrew; Duffield, Maureen S.; Rayner, Brian L. (2012): The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (11), pp. 4109–4118.
116. Wever, Karen; van Agtmael, Michiel A.; Carr, Andrew (2010): Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. In *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 55 (1), pp. 78–81.
117. Winston, J. A.; Klotman, P. E. (1996): Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? In *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7 (1), pp. 1–7.
118. Winston, Jonathan; Deray, Gilbert; Hawkins, Trevor; Szczech, Lynda; Wyatt, Christina; Young, Benjamin (2008): Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (11), pp. 1449–1457.
119. Wood, Sarah M.; Shah, Samir S.; Steenhoff, Andrew P.; Meyers, Kevin E. C.; Kaplan, Bernard S.; Rutstein, Richard M. (2009): Tenofovir-associated nephrotoxicity in two HIV-infected adolescent males. In *AIDS patient care and STDs* 23 (1), pp. 1–4.
120. Wools-Kaloustian, Kara; Gupta, Samir K.; Muloma, Eva; Owino-Ong'or, Willis; Sidle, John; Aubrey, Ryan W. et al. (2007): Renal disease in an antiretroviral-naïve HIV-infected outpatient population in Western Kenya. In *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (8), pp. 2208–2212.
121. Wools-Kaloustian, Kara K.; Gupta, Samir K. (2008): Will there be an epidemic of HIV-related chronic kidney disease in sub-Saharan Africa? Too soon to tell. In *Kidney international* 74 (7), pp. 845–847.

122. World Health Organization (2013): Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Available online at <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>, checked on 8/27/2017.
123. World Health Organization (2014a): Atlas of African Health Statistics 2014. Health situation analysis of the African Region.
124. World Health Organization (2014b): WHO global health expenditure atlas.
125. World Health Organization (2015): WHO Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Available online at <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>, checked on 8/27/2017.
126. World Health Organization (2017): WHO guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Available online at <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>, checked on 8/27/2017.
127. Wyatt, Christina M.; Arons, Raymond R.; Klotman, Paul E.; Klotman, Mary E. (2006): Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. In *AIDS (London, England)* 20 (4), pp. 561–565.
128. Wyatt, Christina M.; Shi, Qiuhu; Novak, James E.; Hoover, Donald R.; Szczech, Lynda; Mugabo, Jules Semahore et al. (2011): Prevalence of kidney disease in HIV-infected and uninfected Rwandan women. In *PloS one* 6 (3), e18352.
129. Young, Jim; Schafer, Julianne; Fux, Christoph A.; Furrer, Hansjakob; Bernasconi, Enos; Vernazza, Pietro et al. (2012): Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. In *AIDS (London, England)* 26 (5), pp. 567–575.

Landeskarte Kamerun

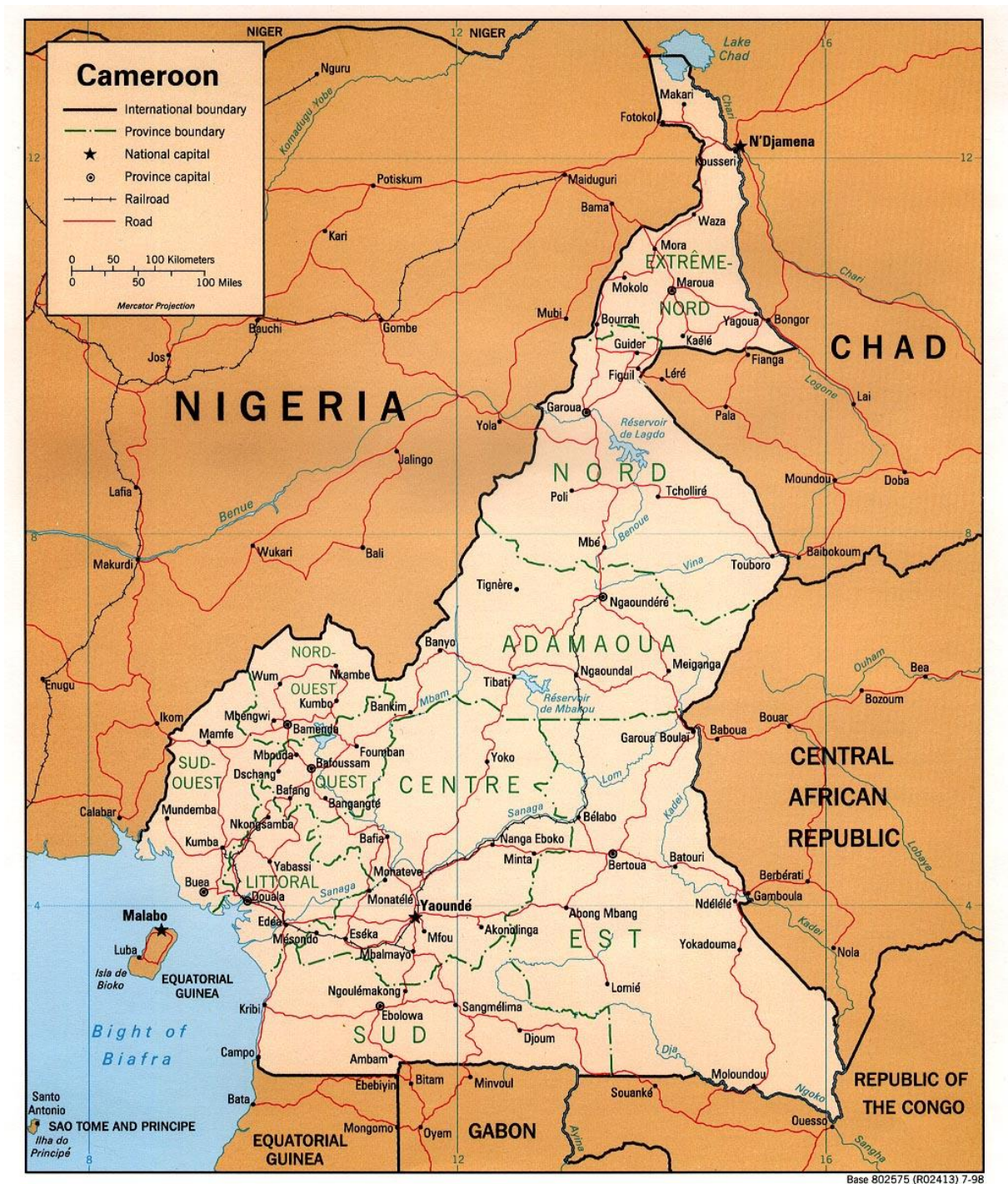


Abbildung 2: Landeskarte Kamerun (© 2018 Weltkarte.com. Alle Rechte vorbehalten.)

Danksagung

Allen Patienten dieser Studie danke ich herzlich für die zahlreiche Teilnahme.

Diese Studie wurde von der ESTHER-Initiative Frankreich, der Medizinische Fakultät der Universität Rostock und dem Regional Hospital Limbe unterstützt. Diesen allen danke ich für die Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie.

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger danke ich für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer Dr. med. Carlos Fritzsche danke ich für die ausgesprochen gute Betreuung während der gesamten Zeit. Die schnelle, unkomplizierte Kommunikation und der freundliche Umgang haben es mir oft einfacher gemacht. Dr. med. Christoph Hemmer danke ich für die Hilfe bei der Vorbereitung des Auslandsaufenthaltes. Bei Dr. med. Frimmel bedanke ich mich für die Hilfe bei der Endkorrektur der Arbeit.

Frau Dr. Glass danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Dr. Pius Kuwoh, zur Zeit der Studiendurchführung ärztlicher Direktor des RHL, danke ich für den freundlichen Empfang, die Unterstützung und die gute Zusammenarbeit während meiner Zeit am RHL. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der HIV-Ambulanz des Regional Hospital Limbe für die Hilfe bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer. Robert Tekoh danke ich für die Durchführung der biochemischen Untersuchungen und die Hilfe bei Fragen zum Auffinden von Patientendaten.

Dr. med. Barbara Huenten-Kirsch und Prof. Dr. med. Cort Ulrich Hachmeister danke ich für die fachliche, organisatorische, interkulturelle und kulinarische Unterstützung während meiner Zeit am Regional Hospital Limbe. Die Gespräche bei den gemeinsamen Abendessen werden mir noch lange in Erinnerung bleiben.

Meiner Verlobten Pauliina Välipakka danke ich für die moralische Unterstützung, den Rückhalt und die aufbauenden Worte, vor allem aber für unsere kleine bezaubernde Tochter.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Studienzeit immer unterstützt haben. Ohne die bedingungslose Unterstützung wären das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universität Rostock vorgelegte Dissertation mit dem Titel

„Nierenschädigungen und der Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat bei HIV-Patienten in Limbe, Kamerun“

selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel bedient habe. Ich habe mich zuvor weder an der Universität Rostock noch an einer anderen Hochschule um die Erlangung eines Doktorgrades beworben.

Rostock, den 28.01.2019

Jens Rudolph

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Jens Markus Rudolph
Geburtsdatum: 26.03.1986 in Freiburg

Beruf

Seit 03/2018 Assistenzarzt für Allgemeinmedizin
Klinikum Südstadt, Rostock

Studium

2011 - 2017 Universität Rostock, Medizin

11/2017 3. Staatsexamen
07-10/2017 Praktisches Jahr: Innere Medizin, Klinikum Südstadt, Rostock
03-06/2017 Praktisches Jahr: Chirurgie, Klinikum Südstadt, Rostock
11/2016-03/2017 Praktisches Jahr: Kinderheilkunde, Universitätsmedizin, Rostock
10/2016 2. Staatsexamen
seit 07/2015 Promotion: „Nierenschädigungen und der Einfluss von Tenofovir Disoproxilfumarat bei HIV-Patienten in Limbe, Kamerun“ in der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten
09/2013 1. Staatsexamen

2008 - 2011 Humboldt Universität zu Berlin, Sportwissenschaften und Englisch

09/2011 Bachelor of Arts

1993 - 2006 Freie Waldorfschule Freiburg Wiehre

06/2006 Abitur

Publikation

Fritzsche C; **Rudolph J**; Huenten-Kirsch B; Hemmer CJ; Tekoh R; Kuwoh PB; Glass A; Reisinger EC. Effect of Tenofovir Diproxil Fumarate on Renal Function and Urinalysis Abnormalities in HIV-Infected Cameroonian Adults. Am J Trop Med Hyg. 2017 Nov; 97(5): 1445-1450.

Rostock, den 28.01.2019