

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei Patienten mit
HIV-Infektion für die Entwicklung einer chronischen
Nierenerkrankung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Svenja Yella Schrader

aus München

2019

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Ulrich Seybold
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Marcus Hentrich Prof. Dr. Oliver T. Keppler
Betreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Robert Hilge
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	18.07.2019

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	1
I.1. Die antiretrovirale Therapie.....	1
I.2. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit HIV-Infektion.....	4
I.2.a Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	4
I.2.b Diabetes mellitus.....	6
I.2.c Dyslipidämie.....	6
I.2.d Prävention und Management kardiovaskulärer Begleiterkrankungen.....	6
I.3. Renale Komorbiditäten.....	8
I.3.a Renale Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie.....	8
I.3.b HIV-assoziierte Nephropathie.....	10
I.3.c Empfohlene Maßnahmen bei Nierenschädigung.....	10
I.4. Diagnostik.....	11
I.4.a Glomeruläre Filtrationsrate.....	12
I.4.b Proteinurie und Albuminurie.....	15
I.4.c Proteinurie als Screeningmarker bei Patienten mit HIV-Infektion.....	16
II. Ziele der Studie und Fragestellung.....	18
III. Studiendesign, Studienteilnehmer, Material, Methoden.....	19
III.1. Studiendesign, Studienteilnehmer.....	19
III.2. Ethik.....	21
III.3. Datenerhebung und -aufbereitung.....	21
III.4. Statistische Analyse.....	27
IV. Ergebnisse.....	29
IV.1. Loss to follow-up.....	29
IV.2. Deskriptive Statistik.....	33
IV.3. Univariate Analyse: Vergleich von zwei Gruppen.....	44
IV.4. Multivariate Regressionsanalyse.....	58
IV.4.a Modifizierte Poisson-Regression.....	58
IV.4.b Testen auf Interaktion.....	60
V. Diskussion.....	62
V.1. Ergebnisse der univariaten Analyse.....	63
V.1.a Arterielle Hypertonie.....	63

V.1.b Assoziation zwischen mittelgradiger Proteinurie und niedrigeren CD4-Werten .	64
V.1.c Proteinurie als möglicher Risikofaktor für AIDS.....	66
V.1.d Tubuläre Funktionsstörung	67
V.2. Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	69
V.2.a Mittelgradige Proteinurie als Risikofaktor für das Auftreten von Markern für eine chronische Niereninsuffizienz.....	69
V.2.b Alter als unabhängiger Prädiktor.....	71
V.2.c Tenofovir-DF und Alter als Confounder.....	72
V.2.d Diskussion von Interaktion	74
V.3. Diskussion der aktuellen Leitlinien.....	76
V.4 Limitationen	77
VI. Zusammenfassung	81
VII. Abkürzungsverzeichnis	83
VIII. Abbildungsverzeichnis.....	86
IX. Tabellenverzeichnis	89
X. Literaturverzeichnis	91
XI. Anhang.....	98
XII. Publikationen aus dieser Arbeit.....	101
XIII. Danksagung.....	102

I. Einleitung

I.1. Die antiretrovirale Therapie

Der Arzt Michael Gottlieb von der University of California, Los Angeles, berichtete 1981 von fünf jungen, homosexuellen Männern, die für scheinbar gesunde Menschen an ungewöhnlichen Erkrankungen litten: Infektionen mit opportunistischen Erregern, wie Pneumocystis, Candida- oder ulzerierenden Herpes Infektionen und seltenen Malignomen, wie das Kaposi- Syndrom. Diese waren bei immunsupprimierten Patienten bekannt, jedoch nicht bei jungen, gesunden Menschen [2, 3]. Vermutet wurde, dass es sich um eine Erkrankung des Immunsystems handle. Aufgrund des häufigen Auftretens unter promiskuen Homosexuellen wurde die Erkrankung GRID (Gay Related Immuno Deficiency) genannt [4]. Im weiteren Verlauf erkrankten zudem Frauen, Hämophile und Drogenabhängige, sodass der Name in AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrom) geändert wurde [5]. 1983 waren bereits 40 % der amerikanischen AIDS-Patienten verstorben-spätestens drei Jahre nach Auftreten der Erkrankung [6]. 1986 konnte schließlich das HIV-Virus nach scheinbar aussichtslosen Jahren intensiver Forschung als Ursache gefunden werden [7]: Die Zerstörung von CD4+-T-Zellen durch das Retrovirus führt zu einer Schwächung des Immunsystems [8]. Mit Zidovudin eroberte 1987 das erste antiretroviral wirksame Medikament den Markt. Zunächst blieb der erhoffte Erfolg jedoch aus und bis Mitte der 90iger Jahre litten die Patienten weiter unter opportunistischen Infektionen und malignen Erkrankungen [9]. 1996 zeigten die DELTA-Studie aus Europa und die amerikanische ACTG-175-Studie auf, dass eine Therapie mit zwei Medikamenten wirksamer als die bisher angewandte Monotherapie war [10] und mithilfe der neuen Wirkstoffklasse der Proteaseinhibitoren sowohl die Inzidenz als auch Mortalität von AIDS gesenkt werden könne [11]. Dies war der Beginn der HAART-Ära: „Highly Active Antiretroviral Therapy“: Die Anzahl der Patienten ohne Therapie sank in Europa von 37 % im Jahr 1994 auf 9 % 1997. Nur noch 3 % wurden mit einer Monotherapie behandelt. Inzwischen erhielten die Patienten eine Kombinationstherapie aus drei (55 %) oder vier (9 %) Substanzen [12]. Die Inzidenz von AIDS sank von 30,7 auf 2,5 Neuerkrankungen pro 100 Patientenjahre [13]. Rasante Fortschritte folgten, jedoch mangelte es weiterhin an langfristige Studien. Es bestand kein Konsens, zu welchem Zeitpunkt ein Therapiebeginn indiziert war: Beispielsweise begannen

im Jahre 2000 die USA bereits asymptomatische HIV-Infektionen, unabhängig vom Immunstatus, zu behandeln. Die Franzosen und Briten dagegen sprachen erst ab einer CD4-Zellzahl von unter 350 CD4-Zellen/ μ l eine eindeutige Therapieempfehlung [14]):

Guidelines	Acute HIV-1 infection	Symptomatic HIV-1 infection (CD4 cells/ μ L)			Symptomatic HIV-1 infection
		>500	350-500	<350	
US Department of Health and Human Services ^a	Treat	Delay/observe; offer therapy when viral load >20 000 copies/mL	Offer therapy	Offer therapy	Treat
France ^{b*}	Treat; genotype	Defer; treat if viral load >50 000 copies/mL	Defer; treat if viral load >10 000 copies/mL	Treat	Treat
International AIDS Society-USA Panel ^c	Join a trial; discuss; offer therapy	Defer; consider therapy if viral load 5000-30 000 copies/mL; recommend therapy if viral load >30 000 copies/mL	Consider therapy if viral load <5000 copies/mL; recommend therapy if viral load 5000-30 000 copies/mL	Recommend therapy	Treat
UK ^d	Join a trial; consider HAART or no therapy	Defer	Defer; consider therapy if viral load >30 000 copies/mL	Recommend therapy	Treat
Brazil ^e	No recommendation; defer treatment	Defer	Defer	Treat	Treat

All guidelines recommend routine monitoring of CD4 cells and viral load. ^aFrench guidelines recommend therapeutic drug monitoring for suboptimum virological response, and use of interleukin-2 when CD4-cell counts fail to increase despite effective reduction of viral load. ^cSome would treat if viral load <20 000 copies/mL.

Abbildung 1: Übersicht über die Empfehlungen zum Therapiestart einer antiretroviralen Therapie aus den USA, Frankreich, Großbritannien und Brasilien [14].

Mit der Zeit traten Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus unter Proteaseinhibitoren, Lipodystrophiesyndrom, Diarrhöen, Polyneuropathien, Nephrolithiasis und Laktatazidosen auf. Es galt nun diese Nebenwirkungen, Kosten und Resistenzbildungen mit dem Erhalt eines kompetenten Immunsystems und so der Vorbeugung von AIDS abzuwägen; insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass es sich hier um eine lebenslange Therapie handelt. Infolgedessen wurde man wieder zurückhaltender und setzte erst später antiretrovirale Medikamente ein:

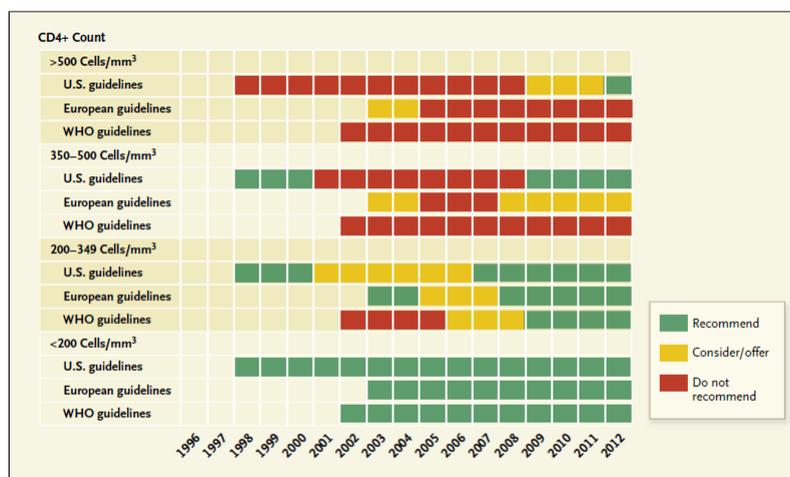


Abbildung 2: Entwicklung der amerikanischen, europäischen und Leitlinien der WHO zum Therapiestart einer antiretroviralen Therapie anhand der CD4-Zellzahl [15].

Die SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy)-Studie aus dem Jahre 2006 untersuchte, ob eine episodische antiretrovirale Therapie (je nach aktueller CD4-

Zellzahl) die unerwünschten Nebenwirkungen einer Dauertherapie reduzieren können. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die kontinuierliche Therapie bei einer CD4-Zellzahl unter 250/ μ l deutlich überlegen sei. Eine Unterbrechung der Therapie führte zu einem Anstieg der Viruslast und Abfall der CD4-Zellzahl und erhöhte somit das Risiko für opportunistische Infektionen und Mortalität [16].

Einen anderen Ansatz verfolgte hingegen die HIV-Prevention Trials Network (HPTN)-Studie: Hier wurde untersucht, ob eine frühe antiretrovirale Therapie die Übertragung des HI-Virus auf einen nicht infizierten Partner verringert. Dabei kam es zu einer Risikoreduktion um 96 % im Vergleich zu einem späteren Therapiestart [17].

Die INSIGHT-START-Studie von 2015 unterstützt die beiden vorhergehenden Studien: Bisher wurde mit der antiretroviralen Therapie ab einer CD4-Zellzahl unter 350 Zellen/ μ l begonnen. Hierbei wurde untersucht, ob ein früherer Therapiebeginn, hier eine CD4-Zellzahl von über 500 Zellen/ μ l, einen Überlebensvorteil bietet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da bereits die Zwischenauswertung eindeutig gezeigt hat, dass die Patienten von einem sofortigen Therapiebeginn im Hinblick auf AIDS-definierende Erkrankungen, Herz-Kreislauf-, Nieren- und Krebserkrankungen sowie Überleben profitierten. Zudem ist das Übertragungsrisiko deutlich geringer [18].

Im Laufe der Zeit verbesserten sich die Therapiemöglichkeiten stetig: Die Wirksamkeit wurde besser und gleichzeitig die Nebenwirkungen verringert. Zudem reduzierte sich die Anzahl der Tabletten, sodass die Patienten heute durch Kombinationspräparate häufig nur noch eine Tablette täglich einnehmen müssen [19, 20].

Dieser Erfolg ist vornehmlich der antiretroviralen Therapie zuzusprechen. Diese hat nachweislich die Lebenserwartung von Patienten mit HIV-Infektion immens verbessert. Patienten, die zwischen 2008 und 2010 mit der antiretroviralen Therapie begannen und deren CD4-Zellzahl nach einem Jahr Therapie bei über 350 Zellen/ μ l liegt, haben mittlerweile mit 78 Jahren eine annähernd so hohe Lebenserwartung wie nicht infizierte Menschen [21].

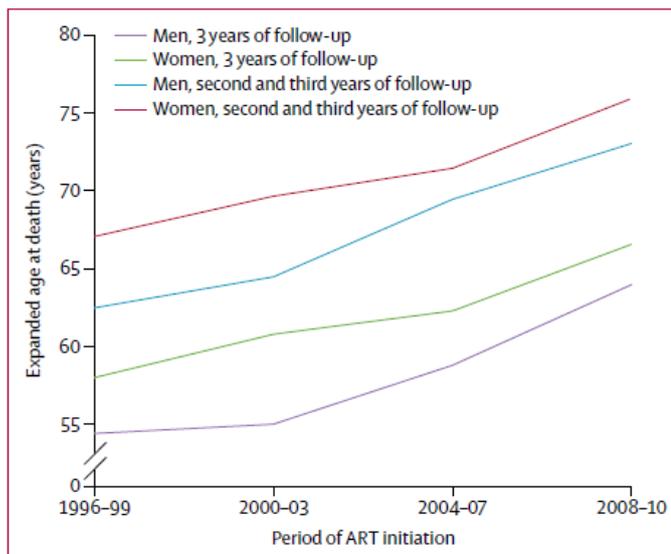


Abbildung 3: Geschätzte Lebenserwartung von Männern und Frauen mit HIV-Infektion abhängig vom Zeitraum, innerhalb dem die antiretrovirale Therapie begonnen wurde [22].

Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung und damit Durchschnittsalter treten zunehmend die klassischen Komorbiditäten, wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronische Niereninsuffizienz, in den Vordergrund der Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion [22, 23].

1.2. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit HIV-Infektion

Im folgenden Abschnitt werden die alltagsrelevanten Begleiterkrankungen von Patienten mit HIV-Infektion erläutert. Insbesondere wird dabei detaillierter auf die renalen Komorbiditäten am Ende des Abschnittes eingegangen.

1.2.a Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Patienten mit HIV-Infektion häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie auf. Zudem leiden sie öfter unter Koronarer Herzkrankheit [24], was wiederum

vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen, wie zum Beispiel Myokardinfarkten, führt [25]. Ursache hierfür ist zum einen die Virusinfektion an sich: Veränderungen im Glucose- und Fettstoffwechsel und die chronischen Entzündungsreaktion mit einer Aktivierung des Immunsystems haben eine proatherogene Wirkung [26]. Des Weiteren ist die antiretrovirale Therapie per se ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [27]. Je länger die Patienten antiretroviral therapiert werden, desto höher ist der Inzidenz an Myokardinfarkten [28].

Indes werden verschiedene Auffassungen vertreten, ob die Auswirkungen der Therapie abhängig von der Substanz sind. Für viele Proteaseinhibitoren und einige Nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmer (NRTI), wie beispielsweise Abacavir, werden eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse beschrieben [29], während hingegen Ding 2011 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentenklassen bezüglich dem Auftreten von Myokardinfarkten nachweisen konnte [30]. Insgesamt jedoch gesehen, verbessert eine kontinuierliche antiretrovirale Therapie die Überlebenschancen deutlich [16].

Den weitaus größeren negativen Effekt auf die Überlebenschance haben dennoch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus.

Unter Patienten mit HIV-Infektion sind zwei bis dreimal mehr Raucher als in der Normalbevölkerung vertreten [31, 32]; Dabei rauchen verstärkt Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie intravenösen Drogengebrauch und schlechtem Immunstatus [33], was dazu führt, dass unter Patienten mit HIV-Infektion die Mortalität bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant höher ist [34].

Eine unbehandelte HIV-Infektion führt zur einer Fettstoffwechselstörung mit einem Anstieg der Triglyceride, während Cholesterin, HDL und LDL fallen [35]. Abermals ist erneut die antiretrovirale Therapie von Bedeutung: Einige Substanzen, unter anderem Protease-Inhibitoren, erhöhen durch deren atherogene Wirkung das Risiko für eine koronare Herzkrankheit [36]. Aufgrund des kardiovaskulären Risikoprofils ist neben einem optimal eingestellten Therapieschema Screening und die Behandlung von Risikofaktoren ein bedeutender Baustein zur Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit HIV-Infektion.

I.2.b Diabetes mellitus

Mit Einführung der Protease-Inhibitoren Mitte der Neunziger stieg zugleich die Inzidenz an Neuerkrankungen mit Diabetes mellitus [37]. Zuvor gab es keine Assoziation zwischen Störungen im Glucosestoffwechsel und einer HIV-Infektion [27]. Studien weisen indes auf, dass inzwischen die Anzahl der Neuerkrankungen an Diabetes mellitus unter Patienten mit HIV-Infektion viermal höher ist, als die Anzahl in der Allgemeinbevölkerung [38].

I.2.c Dyslipidämie

Prägte zu Anfangszeiten noch das Wasting-Syndrom mit enormen Gewichtsverlusten das Krankheitsbild, so sind heute die HIV-Patienten häufig übergewichtig [39]. Überdies führen Protease-Inhibitoren zu einer Erhöhung der Triglyceride, sowie LDL im Blut [40]. Die Einnahme von bestimmten antiretroviralen Medikamenten führt häufig zu einem Lipodystrophie-Syndrom. Zu diesen Medikamenten gehören unter anderem Atazanavir, Stavudin und einige ältere Proteaseinhibitoren. Charakteristisch ist die Lipoatrophie der Wangen und Extremitäten, während es im Verlauf zur Lipohypertrophie des Nackens und des Unterbauches kommt [41].

1.2.d Prävention und Management kardiovaskulärer Begleiterkrankungen

Zur Evaluation der oben beschriebenen Begleiterkrankungen wird nachfolgendes Schema in den Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) vorgestellt:

Assessment		At HIV diagnosis	Prior to starting ART	Follow-up frequency	Comment
CO-MORBIDITIES					
Haematology	FBC	+	+	3-12 months	
	Haemoglobinopathies	+			Screen at risk persons
	G6PD	+			Screen at risk persons
Body Composition	Body-mass index	+	+	Annual	
Cardiovascular Disease	Risk assessment (Framingham score ⁽¹⁾)	+	+	2 years	Should be performed in all men > 40 years and women > 50 years without CVD
	ECG	+	+/-	As indicated	Consider baseline ECG prior to starting ARVs associated with potential conduction problems
Hypertension	Blood pressure	+	+	Annual	
Lipids	TC, HDL-c, LDL-c, TG ⁽²⁾	+	+	Annual	Repeat in fasting state if used for medical intervention (i.e. ≥ 8h without caloric intake)
Glucose	Serum glucose	+	+	Annual	Consider oral glucose tolerance test / HbA1c if fasting glucose levels of 5.7-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)

Abbildung 4: Empfehlungen der European AIDS Clinical Society (EACS) zur Evaluation und Management der Begleiterkrankungen von Patienten mit HIV-Infektion [1].

BMI und Blutdruck sollten bei Diagnosestellung vor Beginn einer antiretroviralen Therapie und im Verlauf jährlich Neubestimmt werden. Ein EKG ist ebenso bei Diagnosestellung und vor Beginn einer antiretroviralen Therapie und je nach Indikation zu schreiben. Im Blut sollten im nüchternen Zustand Glucose und Triglyceride, sowie Gesamtcholesterin und LDL- und HDL-Cholesterinwerte bestimmt werden. Ab einem nüchtern Glucosewerte über 100mg/dl sollte zur weiteren Diagnostik ein oraler Glucosetoleranztest oder HbA1c gemessen werden [42].

Bei männlichen Patienten sollte ab dem 40., bei weiblichen ab dem 50. Lebensjahr im zweijährigen Turnus das Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen mittels eines Scores, wie beispielsweise dem Framingham-Score, ermittelt werden. Dieser berechnet anhand von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, systolischem Blutdruck und Gesamt- und HDL-Cholesterin das Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen innerhalb der Folgejahre. Allerdings wurde der Score anhand von US-amerikanischen Patienten entwickelt, sodass er das Risiko für Mitteleuropäer überschätzt [43]. Ferner wird die HIV-Infektion, welche per se einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, nicht berücksichtigt [44].

Die D:A:D-Studie (The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs) entwickelte einen HIV-spezifischen Score. Dabei gehen neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Familienanamnese, systolischer Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus und Gesamt und HDL-Cholesterin auch Exposition von antiretroviraler Medikamente und Immunstatus ein: Die aktuelle Einnahme von Abacavir und kumulativ von Proteaseinhibitoren und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sowie die

CD4-Lymphozytenzahl. Dieser Score ist dem Framingham-Score zur Prädikation kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der nächsten fünf Jahre überlegen [45].

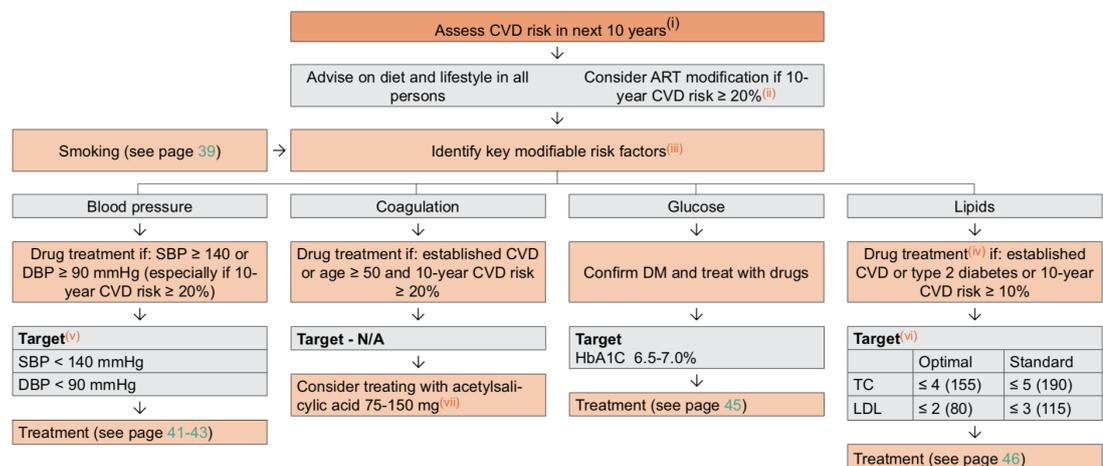


Abbildung 5: Schema zur Prophylaxe und Therapie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen [1].

I.3. Renale Komorbiditäten

Das steigende Alter von Patienten mit HIV-Infektion erhöht die Wahrscheinlichkeit nephrologischer Komorbiditäten [46], insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion ist mit erhöhter Mortalität assoziiert [47]. In der Normalbevölkerung stellen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung die größten Risikofaktoren für eine terminale Niereninsuffizienz da [48]. Wie bereits ausgeführt, ist die Inzidenz dieser Risikofaktoren bei Patienten mit HIV-Infektion höher als in der untersuchten Population. Erschwerend kommt hinzu, dass die Patienten in der Regel dauerhaft Medikamente einnehmen müssen, welche wiederum eine schädigende Wirkung auf die Niere herbeiführen können.

I.3.a Renale Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie

Für einige Medikamente sind die nierenschädigenden Wirkungen in der Literatur beschrieben. Werden diese Schäden früh erkannt und das schädigende Agens rechtzeitig abgesetzt, so sind diese jedoch im Regelfall reversibel [49].

Die Protease-Inhibitoren Atazanavir und Idinavir bilden Medikamentenkristalle. Diese Kristallurie kann eine Nephrolithiasis [50, 51] verursachen und im Verlauf zu einer obstruktiven Nephropathie führen [49]. Die Kristalle können zudem das Tubulussystem direkt schädigen und eine interstitielle Nephritis auslösen [52].

Die Symptomatik variiert von einer asymptotischen Kristallurie, über Dys- und Hämaturie bis hin zur Nierenkolik. Dabei kommt es bei 20 % der Patienten zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter, begleitet von einer erhöhten Harnsäureexkretion im Urin [53, 54]. In der Regel geschieht dies jedoch auch, wenn zudem andere nephrotoxische Substanzen, wie Ampicillin, Aciclovir und Sulfonamide [55] in Kombination eingesetzt werden.

Eine Störung im Laktatstoffwechsel wird für die Medikation mit Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren beschrieben. Man geht davon aus, dass Metaboliten zu einer Hemmung der mitochondrialen Polymerase und ergo zu Störungen im ATP-Stoffwechsel der Leber führen. Folglich kommt es zu einem Anstieg von Laktat, was bei einigen Patienten nur mit einer chronischen, und dabei asymptotischen Hyperlaktatämie und bei anderen mit einer lebensbedrohlichen Laktatazidose verbunden ist [56]. Dabei ist vor allem die Kombination von mehreren reverse Transkriptashemmern für dieses Phänomen ausschlaggebend [57].

Tenofovir-DF, welches der Substanzklasse der nukleotidischen Reverse Transkriptaseinhibitoren angehört, kann zu akutem Nierenversagen, sowie einer distalen und v.a. proximalen Tubulopathie führen [58]. Diese treten im Regelfall nach einer Therapiedauer von 5-12 Monate auf und erholen sich nach einer Karenz von ein paar Monaten wieder [59]. Die Patienten weisen dabei eine mittelgradige Proteinurie auf [57]. Wobei eine Proteinurie besonders in Kombinativen mit Ritonavir auftritt [60]. Ritonavir hemmt die sog. multidrug resistance-associated proteins. Diese Transportproteine sorgen für die Sekretion von Tenofovir-DF im Urin. Daher führt die Einnahme von Ritonavir zur Akkumulation von Tenofovir-DF [61].

I.3.b HIV-assozierte Nephropathie

Eine HIV-assozierte Nephropathie stellt eine Form der chronische Niereninsuffizienz bei Patienten mit HIV-Infektion, die sich durch einen besonders rapiden Verlauf auszeichnet [62]. Sie tritt fast ausschließlich bei afroamerikanischen Patienten auf und ist mithin der dritthäufigste Dialysegrund in den USA [63]. Die Patienten, die häufig einen schlechten Immunstatus aufweisen (< 100 CD4-Zellen/ μ l), leiden an einer nephrotischen Proteinurie (\geq 3,5 g/Tag), welche sich rapide verschlechtert und innerhalb weniger Monate einer Nierenersatztherapie bedarf. Durch eine Biopsie lässt sich in 70 % der Fälle eine Sonderform der fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis mit Kollaps der glomerulären Schlingen, mikrozystischen Veränderungen der Tubuli und interstitieller Entzündung und Fibrose nachweisen [64]. HIV-1-Viren infizieren dabei direkt das Nierenepithel und können sich dort vermehren [65]. Ohne antiretrovirale Therapie liegt die Ein-Jahres Mortalität bei ca. 50 %; mit Therapie steigt das Ein-Jahres-Überleben von 25 % auf 75 % an [63].

Management of HIV-associated kidney disease ^(vi)	
Prevention of progressive renal disease	Comment
1. ART	Start ART immediately where HIV-associated nephropathy (HIVAN) ^(vi) or HIV immune complex disease strongly suspected. Immunosuppressive therapy may have a role in immune complex diseases. Renal biopsy to confirm histological diagnosis recommended. Consider replacing TDF^{**} by non-tenofovir drug or TAF^{***} if: <ul style="list-style-type: none"> • UPI/C 20-50 mg/mmol • eGFR > 60 mL/min, but decrease in eGFR by 5 mL/min per year for at least 3 consecutive years or confirmed 25% eGFR decline from baseline • co-morbidities with a high risk of CKD (i.e. diabetes and hypertension) • body weight < 60 kg • use of a PI/r as a third agent Replace TDF^{**} by non-tenofovir drug or TAF^{***} if: <ul style="list-style-type: none"> • eGFR \leq 60 mL/min • UPI/C > 50 mg/mmol • nephrotoxic comedication • previous TDF toxicity (proximal renal tubulopathy) ** Expert opinion pending clinical data *** There are limited data on use of TAF with eGFR \leq 30 mL/min, and longer term outcomes are unknown.
2. Start ACE inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists if: a. Hypertension and/or b. Proteinuria	Monitor eGFR and K⁺ level closely on starting treatment or increasing dose a. Blood pressure target: < 130/80 mmHg
3. General measures: a. Avoid nephrotoxic drugs b. Lifestyle measures (smoking, weight, diet) c. Treat dyslipidaemia ^(vii) and diabetes ^(viii) d. Adjust drug dosages where necessary ^(v)	CKD and proteinuria are independent risk factors for CVD

Abbildung 6: Maßnahmen zum Management HIV-assoziierter Nierenerkrankungen gemäß EACS Guidelines [1].

I.3.c Empfohlene Maßnahmen bei Nierenschädigung

Trotz oder gerade auch durch den Einsatz antiretroviraler Medikamente spielen nephrologische Komplikationen weiter eine wichtige Rolle. Akutes Nierenversagen und Mortalität tritt bei Patienten mit HIV-Infektion doppelt so häufig auf, wie bei nicht Infizierten [66]. Umso wichtiger erscheint es daher, rechtzeitig geeignete Maßnahmen zu treffen.

Analog zu nicht HIV-infizierten Patienten gilt es, die Gabe von nephrotoxischen Medikamenten zu vermeiden und bei eingeschränkter Nierenfunktion die Medikamentendosis anzupassen.

Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Fosamprenavir,

Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir), nicht-nukleosidische Transkriptase Inhibitoren (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rilpivirin), sowie Integrasehemmer (Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir und Bictegravir) werden hepatisch eliminiert und müssen folglich nicht angepasst werden [57]; ebenso wenig das Polypeptid Enfuvirtid [67]. Demgegenüber bedarf es bei allen nukleosidischen Transkriptasehemmern, außer Abacavir [68], einer Reduzierung der Dosis.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte auf einen Einsatz von nukleosidischen Transkriptasehemmern verzichtet werden. Lediglich Abacavir wird hepatisch eliminiert und kann daher verwendet werden [69].

Des Weiteren sollte eine Blutdruckeinstellung mit Zielwerten von unter 140 zu 80 mmHg erfolgen. Im Falle einer Proteinurie gelten Zielwerte von 130 zu 80 mmHg; hierbei sollten ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten, ggf. in Kombination mit einem Diuretikum verwendet werden.

Auch wenn keine Arterielle Hypertonie vorliegt, sollten im Falle einer Proteinurie ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten verschrieben werden. Im Falle eines zusätzlich vorliegenden Diabetes mellitus ist dieser auch zu therapieren. Zudem gilt analog den Vorgaben zur Primär- bzw. Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit Nikotinverzicht. Diese Therapiemaßnahmen sind nicht von denen der Allgemeinbevölkerung zu unterscheiden [70].

I.4. Diagnostik

Als chronische Niereninsuffizienz wird eine Veränderung der Nierenstruktur oder Funktion bezeichnet, die länger als drei Monate andauert und die Gesundheit des Patienten einschränkt. Dies führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf unter 60 ml/min/1,73m². Anzeichen dafür sind eine Albuminurie größer als 30 mg/g Kreatinin, bzw. größer als 30 mg/24h, und pathologische Elektrolytwerte im Urin, sowie histologische, bzw. bildmorphologische Auffälligkeiten. Die Einteilung in verschiedene Stadien erfolgt anhand von Ursachen, glomerulärer Filtrationsrate und Albuminurie [70]:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 7: Einteilung und Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz anhand von GFR und Albuminurie [70].

I.4.a Glomeruläre Filtrationsrate

Zur Beurteilung einer chronischen Niereninsuffizienz ist u.a. die glomeruläre Filtrationsrate heranzuziehen. Sie ist das Ergebnis der Filtrationsleistung der Gomeruli, welche aus dem Blut täglich ein Ultrafiltrat von ca. 170 l Primärharn produzieren [71, 72].

Die GFR ist abhängig von Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Konstitution. Faktoren wie Tageszeit, körperliche Anstrengung und Ernährung führen zu intraindividuellen Schwankungen. Für einen gesunden Erwachsenen gilt eine GFR von 125 ml/min/1,73m² als Richtwert [73]. Die GFR ist nicht einfach direkt im Blut oder Urin messbar, sondern muss über Umwege bestimmt werden. Hierbei werden die mGFR (measured GFR) und eGFR (estimated GFR) unterschieden. Die mGFR wird mittels exogener Filtrationsmarker ermittelt: Anhand 24 h Sammelurin werden Indikatorsubstanzen, wie Inulin oder Röntgenkontrastmittel wie Iothalamat oder Iohexol gemessen. Diese Substanzen werden ausschließlich frei filtrierte, folglich nicht sezerniert, resorbiert, synthetisiert oder metabolisiert [70] [74] und geben so die Filtrationsleistung an. Zwar ist dies die genauere,

aber auch die aufwändigere und teurere Methode und ist für den klinischen Alltag demnach nicht praktikabel.

In der Regel wird die glomeruläre Filtrationsleistung über endogene Substanzen, also körpereigene Substanzen, die glomerulär filtriert werden, bestimmt. Dazu gehören Kreatinin- und Cystatin C-Werte im Blutserum. Am häufigsten wird Kreatinin, ein Abbauprodukt aus dem Muskelstoffwechsel, herangezogen. Die Kreatinin-Konzentration ist abhängig von Geschlecht, Alter, Muskelmasse und körperliche Aktivität. Es wird zu 85 % über den Glomerulus filtriert und bei hohen Plasmakonzentration zudem über das Tubulussystem sezerniert [75]; Daher akkumuliert es auch erst ab einer Einschränkung der Glomerulusfunktion von 50 %. Man spricht vom sogenannten Kreatinin-blinden Bereich bei einer GFR von 50-90 ml/min/1,73m² [76].

Im Vergleich dazu besteht ein stärkerer Zusammenhang zwischen GFR-Abfall und Cystatin C-Anstieg [77]. Auch das Plasmaprotein Cystatin C ist abhängig von Muskelmasse, Geschlecht und Alter, allerdings nur zwischen 1 und 50 Jahren, sodass es zur Evaluation der Nierenfunktion bei älteren Patienten der exaktere Parameter ist [78]. Jedoch führt Rauchen, Steroidtherapie und bei Hyperthyreose zu einer vermehrten Synthese [79]. Dieser Effekt tritt bei Patienten mit HIV-Infektion zudem in Abhängigkeit der Viruslast auf [80].

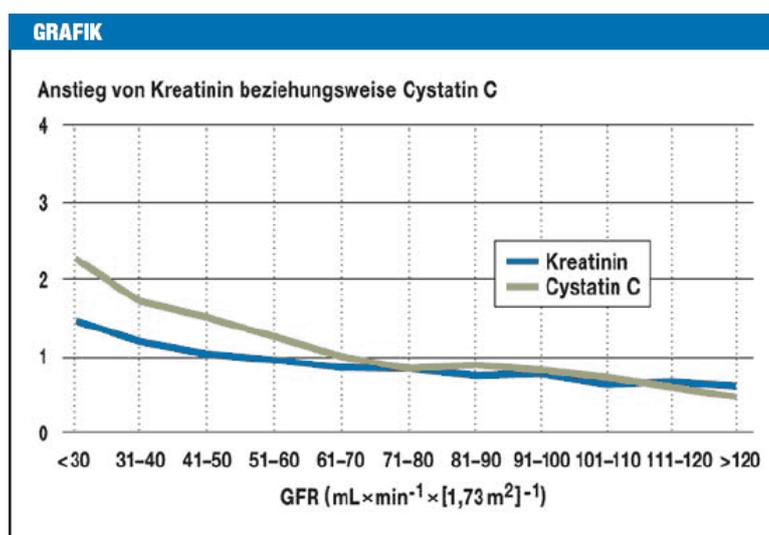


Abbildung 8: Zunahme von Kreatinin und Cystatin C in Abhängigkeit der GFR [81].

Anhand der Serumwerte können über verschiedene Formeln die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt werden.

Mittels der Cockcroft-Gold-Formel lässt sich die Kreatinin-Clearance in ml/min angeben:

Kreatinin-Clearance = $((140 - \text{Alter}) / \text{Kreatinin (Serum)}) \times (\text{Körpergewicht [kg]} / 72 \times 0,85^*)$

- Alter in Jahren
- Kreatinin (Serum) in mg/dl
- Körpergewicht in kg
- *falls weiblich

Bei der Kreatinin-Clearance wird die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt, es handelt sich folglich nur um eine Annäherung an die glomeruläre Filtrationsleistung. Die GFR ist in der Realität geringer und zudem ist ungünstig, dass diese Formel nicht die Körperoberfläche miteinbezieht [83, 84].

Eine andere Möglichkeit bietet die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease):

GFR = $175 \times \text{Kreatinin (Serum)}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} (\times 0,742^* \times 1,212^{**})$

- Kreatinin (Serum) in mg/dl
- Alter in Jahren
- * wenn weiblich
- ** wenn schwarze Hautfarbe

Sie ist zwar genauer als die Formel von Cockcroft-Gold [84], dennoch wird die GFR bei Gesunden unter- und bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz überschätzt [81].

Auch die CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) –Formel bezieht die Parameter Geschlecht, Alter und Hautfarbe mit ein und ist dabei gerade im Übergangsbereich von normaler und eingeschränkter GFR der MDRD-Formel überlegen, da unterschiedliche Kreatininbereiche in der Formel berücksichtigt werden [84]:

GFR = $141 \times \min(\text{Kreatinin (Serum)}/\kappa)^\alpha \times \max(\text{Kreatinin (Serum)}/\kappa)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$

- Kreatinin (Serum) in mg/dl
- κ = Geschlechtsabhängiger Faktor: 0,7 für Frauen bzw. 0,9 für Männer

- α = Geschlechtsabhängiger Faktor: -0,329 für Frauen bzw. -0,411 für Männer
- min = Minimum von Kreatinin (Serum) in mg/dl
- max = Maximum von Kreatinin (Serum) in mg/dl
- Alter in Jahren

Gemäß den aktuellen Leitlinien der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ist vorzugsweise die Formel nach CKD-Epi anzuwenden [70].

Es gibt auch Formeln, die anhand des Cystatin C-werts im Serum berechnet werden. Diese sind vor allem für Kinder [85, 86] und wie bereits beschrieben, bei älteren Patienten von Vorteil, da die Cystatin C-Konzentration nicht so stark altersabhängig ist, wie die Kreatinin-Konzentration [87].

I.4.b Proteinurie und Albuminurie

Das Auftreten von Eiweiß im Urin wird als Proteinurie bezeichnet, von Albumin als Albuminurie. Diese Phänomene bieten eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Beurteilung der Nierenfunktion. Eine Proteinurie bis zu 70 mg Protein pro Tag gilt in der Regel als physiologisch, davon dürfen maximal 30 mg/d Albumin enthalten sein [88].

Zur Beurteilung der Nierenfunktion werden heute Eiweiß- bzw. Albuminwerte im Verhältnis zum Kreatinin-Wert im Urin angegeben. Dies ersetzt in der Regel eine 24 h-Messungen [89]. Die Lokalisation und Art der Schädigung des Nephrons bestimmen die Größe und Zusammensetzung der Proteinurie: Es werden glomeruläre, tubuläre und Mischformen unterschieden.

Die erhöhte Permeabilität eines geschädigten glomerulären Filters führt zur Ausscheidung von Albumin, Transferrin und bei fortgeschrittener Nierenschädigung auch von noch größeren Proteinen, wie Immunglobulinen und α_2 -Makroglobulin [90]. Eine Albuminurie im Stadium A1 nach KDIGO [70] ist dabei die mildeste Form der Proteinurie. Im Urin befindet sich hierbei 20-200 mg/l bzw. 30-300 mg/24h Albumin. Sie gilt als Hinweis auf frühe Schädigungen des glomerulären Filters etwa durch Diabetes mellitus und Hypertonie, oder

kann auf eine Glomerulonephritis im Frühstadium hinweisen, insbesondere, wenn sich zusätzlich noch Erythrozyten im Urin befinden.

Beim positiven Nachweis von vor allem niedermolekularen Proteinen, wie α_1 -Mikroglobulin (33 kDa), β_2 -Mikroglobulin (11,8 kDa), retinolbindendes Protein (RBP, 21 kDa) oder Tamm-Horsfall-Protein im Urin, liegt die Schädigung dann am ehesten im Tubulussystem [91]. Physiologischerweise werden diese Proteine im Tubulussystem rückresorbiert. Entzündungen, Nephrotoxine oder auch hereditäre Tubulopathien können das Tubulussystem schädigen und so zu einer Funktionseinschränkung führen.

Üblicherweise lässt sich diese Unterscheidung gleichwohl nicht so klar abgrenzen und es liegen Mischformen vor. Liegt die Ursache primär im Glomerulus, führt dies zu sekundären Schädigungen im Tubulussystem: Durch den Anstieg von mittel- und höhermolekularen Proteinen in den Primärharn kommt es zur Erschöpfung der tubulären Reabsorptionsmechanismen und zudem gelangen niedermolekulare Proteine in den Endharn [92].

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Progress von Proteinurie und Nierenfunktionsverlust. Van der Velde zeigte auf, dass eine Albuminurie (Albuminkonzentration von ≥ 20 mg/l im Harn) ein Risikofaktor für die weitere Verschlechterung der Nierenfunktion ist und folglich die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Nierenersatztherapie zu benötigen [93]. Die Proteinurie hat auch einen Einfluss auf die extrarenale Morbidität. So steigt das Risiko durch die Ausscheidung von Proteinen an einem Myokardinfarkte zu erleiden [94]. Des Weiteren stehen erhöhte Albuminwerte im direkten statistischen Zusammenhang mit erhöhter Mortalität [95].

I.4.c Proteinurie als Screeningmarker bei Patienten mit HIV-Infektion

Die European AIDS Clinical Society (EACS) empfiehlt ein regelmäßiges Screening mittels Eiweiß/Kreatinin-Messung. Dabei sollte die Proteinurie der Albuminurie in der primären Diagnostik vorgezogen werden, da eine Albuminurie nur eine glomeruläre Schädigung, nicht jedoch eine tubuläre erfasst. Allerdings wird im U-Stix nur Albumin erfasst. Daher sollte eine quantitative Urinanalyse herangezogen werden, da hier die Proteinurie gemessen

werden kann. Bei Patienten mit Diabetes mellitus dagegen ist die Albuminausscheidung als etablierter Screening Marker heranzuziehen [1].

Eine verminderte GFR ist innerhalb von zwei Wochen zu kontrollieren. Bei Nachweis von Eiweiß im U-Stix ist eine quantitative Urinanalyse durchzuführen. Zwei positive Nachweise im Abstand von 2-3 Wochen gelten als persistierende Proteinurie. Liegt die GFR über 60 ml/min/1,73m² und der Eiweiß/Kreatinin-Wert unter 50 mg Protein/mmol Kreatinin (entspricht 442 mg/g Kreatinin) wird eine reguläre Kontrolle, wie oben beschrieben, für ausreichend gehalten.

Bei einer verminderten GFR im Bereich von 30-59 ml/min/1,73m² oder einem Protein/Kreatinin-Wert zwischen 50 und 100 mg/mmol (entsprechend 442-884 mg/g Kreatinin) empfiehlt es sich, die nephrotoxischen Medikamente abzusetzen und ggf. eine Dosisanpassung der Medikamente durchzuführen. Addierend sollte eine Sonographie der Nieren durchgeführt werden. Handelt es sich um eine Neumanifestation einer chronischen Niereninsuffizienz, ist der Patient zu einem Nephrologen überweisen.

Liegt die GFR unter 30 ml/min/1,73m² oder ist die Proteinurie größer als 100 mg/mmol, ist eine zeitnahe Vorstellung bei einem Nephrologen indiziert.

Diagnosis of kidney disease		eGFR ⁽ⁱ⁾			
		> 60 mL/min	> 60 mL/min, but accelerated decline of eGFR [*]	> 30 - ≤ 60 mL/min	≤ 30 mL/min
Proteinuria ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Regular follow-up			<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART^(iv) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(v) • Perform renal ultrasound • Urgent referral to nephrologist
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100	<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD^(x) and nephrotoxic medicines including ART^(ix, x) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(v) • Perform renal ultrasound • If haematuria present with any level of proteinuria refer to nephrologist • Refer to nephrologist if new CKD or progressive decline in eGFR 			
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100				

Abbildung 9: Diagnosekriterien einer chronischen Niereninsuffizienz und erforderliche Maßnahmen der European AIDS Clinical Society (EACS) [1].

Seit Jahren ist bekannt, dass die chronische Niereninsuffizienz bei Patienten mit HIV-Infektion mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Daher ist es fraglich, ob die in den aktuellen Leitlinien vorgegebenen Maßnahmen geeignet sind, um gefährdete Patienten so früh wie möglich zu identifizieren [47]. Wie bereits oben beschrieben, werden erst bei einer Proteinurie von 442 mg/g Kreatinin weitere diagnostische Maßnahmen empfohlen, dabei könnten Patienten mit Vorstufen einer Nierenerkrankungen übersehen werden und so ein rechtzeitiges Eingreifen verzögert werden [96].

Eine Studie in der HIV-Ambulanz des Klinikums der Universität München zeigte auf, dass bei 56 % der Patienten mit HIV-Infektion ohne bekannte Nierenerkrankung eine Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin vorliegt. Davon lag bei 66,1 % der Patienten eine Proteinurie ohne Albuminurie vor, welches ein Indiz für eine tubuläre Schädigung ist. Risikofaktoren scheinen Alter, Tenofovir-DF, niedriger CD4-Nadir und Hepatitis C zu sein [96].

Eine weitere Studie aus Köln bestätigte diese Ergebnisse: 55 % der Patienten wiesen eine Proteinurie zwischen 70 und 200 mg/g Kreatinin auf. Bei 41 % der Patienten kam es zu einer tubulären Schädigung, welche mit Tenofovir-DF-Exposition assoziiert war, und bei 20 % zu einer glomerulären Schädigung [97].

II. Ziele der Studie und Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei Patienten mit Infektion für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung zu untersuchen.

Zur Einschätzung der Folgen dieser mittelgradigen Proteinurie auf den weiteren Krankheitsverlauf wurden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie Patienten mit einer HIV-Infektion vier bis fünf Jahre beobachtet. Ein Fokus liegt auf der genaueren Untersuchung der Nierenfunktion. Das Ziel ist die Etablierung einer Datengrundlage zur Beurteilung der Bedeutung einer mittelgradigen Proteinurie und möglichst für Behandlungsempfehlungen für die betroffenen Patienten. Dadurch können die immer häufiger und für die antiretrovirale Therapieentscheidung zunehmend wichtiger werden renalen Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten besser interpretiert und behandelt werden.

Hierzu erfolgte bei den Patienten mit HIV-Infektion der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, die prospektive Analyse retrospektiv abstrahierter demographischer, epidemiologischer und medizinischer Parameter, welche zu Zwecken der medizinischen Versorgung erhoben wurden.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt und sollen im Folgenden geprüft werden:

Hypothese 1: Patienten mit HIV-Infektion und mittelgradiger Proteinurie (100-500 mg Eiweiß/g Kreatinin) haben ein höheres Risiko an chronischem Nierenversagen zu erkranken als Patienten mit HIV-Infektion und ohne mittelgradige Proteinurie.

Hypothese 2: Die mittelgradige Proteinurie bei HIV-infizierten Patienten zeigt eine tubuläre Funktionsstörung an, die sich im weiteren Verlauf verstärkt.

Hypothese 3: Zusätzliche Risikofaktoren (wie z.B. Alter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hepatitis-C-Virus-Infektion, niedrige CD4-Zellzahl) beeinflussen die Wahrscheinlichkeit von HIV-infizierten Patienten mit mittelgradiger Proteinurie, im Verlauf ein chronisches Nierenversagen zu entwickeln.

III. Studiendesign, Studienteilnehmer, Material, Methoden

III.1. Studiendesign, Studienteilnehmer

Es handelt sich um eine retrospektiv dokumentierte, jedoch prospektiv analysierte Kohortenstudie.

Die Patienten wurden von 2009 bis Februar 2011 im Rahmen einer Querschnittsstudie identifiziert und im Falle der schriftlichen Einverständniserklärung nach Aufklärung über das aktuelle prospektive Projekt weiter beobachtet. Es handelt sich um Patienten der HIV-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität, die vor Aufnahme in die Studie folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Ambulante Patienten der HIV-Ambulanz, Medizinische Poliklinik, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Gesicherte Diagnose einer HIV-Infektion

- Wahrnehmen von mindestens zwei Routineuntersuchungen in den Kalenderjahren 2009 oder 2010 in der HIV-Ambulanz
- Durchführung von mindestens einer quantitativen Urinuntersuchung (inkl. Bestimmung von Kreatinin und Protein im Zuge einer Routineuntersuchung 2009 oder 2010
- Erneute Vorstellung zur Routineuntersuchung zum Untersuchungszeitpunkt 1
- Durch unterschriebene Einverständniserklärung dokumentierte Information über die Studie und Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme

Ausschlusskriterien:

Zum Zeitpunkt der primären Querschnittsstudie:

- gesicherte Diagnose einer chronischen Glomerulonephritis (durch Nierenbiopsie)
- gesicherte Diagnose einer monoklonalen Gammopathie (nach Kriterien der International Myeloma Working Group [98])
- gesicherte Diagnose eines Alport-Syndroms (durch Nierenbiopsie)
- gesicherte Diagnose eines systemischen Lupus Erythematoses (nach SLE-Kriterien des American College of Rheumatology [99, 100])
- gesicherte Diagnose einer Sarkoidose (durch Biopsie bzw. Zytologie)
- gesicherte Diagnose einer Amyloidose (durch Biopsie)
- gesicherte Diagnose einer Sichelzellerkrankung (mittels Hb-Elektrophorese)
- gesicherte Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (durch Biopsie)
- akuter Harnwegsinfekt zum Zeitpunkt der Probenabgabe (nach dokumentierter Beurteilung des betreuenden Arztes und/oder Bakteriurie mit ≥ 100000 Bakterien/ml)
- akutes Fieber ($>38,5$ °C) zum Zeitpunkt der Probenabgabe

Im Zuge der aktuellen Datenerhebung 240 Wochen nach Untersuchungsdatum galten auch hier ein akuter Harnwegsinfekt bei Probenabgabe (nach dokumentierter Beurteilung des betreuenden Arztes und/oder Bakteriurie mit ≥ 100000 Bakterien/ml) und akutes Fieber ($>38,5$ °C) zum Zeitpunkt der Probenabgabe als Ausschlusskriterium.

III.2. Ethik

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München stimmte der Durchführung der Studie am 02.06.2014 zu (Projekt-Nr.153-14), woraufhin mit der Datenerhebung begonnen wurde.

Die Patienten wurden mündlich und schriftlich von ihrem behandelten Arzt über den Ablauf der Studie, mögliche Risiken oder Vorteile, die Auswirkungen auf die medizinische Betreuung und die Vertraulichkeit der Daten unterrichtet. Nach der Aufklärung haben alle Teilnehmer ihre Zustimmung gegeben und die Einwilligungserklärung unterschrieben. Die schriftliche Zustimmung war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Die Patienten wurden auch darüber aufgeklärt, dass ein Rücktritt jederzeit möglich ist und keinerlei Einfluss auf die Behandlung hat.

III.3. Datenerhebung und -aufbereitung

Die Daten wurden 48 Monate nach Datenerhebung der Querschnittsstudie von Januar 2014 bis Februar 2016 erhoben. Dabei wurde eine Abweichung von +/- 8 Wochen toleriert.

Analog der zugrundeliegenden Querschnittsstudie bedurfte es keiner zusätzlichen Vorstellung der Patienten in der HIV-Ambulanz, sondern diese erfolgten im Zuge der im Dreimonats-Rhythmus stattfindenden Routineuntersuchungen, somit waren keine zusätzlichen Untersuchungen bzw. weitere Materialgewinnung erforderlich.

Gemäß § 40 des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) über die Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten durch Forschungseinrichtungen wurden die Patientendaten mittels einer vierstelligen Identifikationsnummer pseudonymisiert; dabei fand zu keinem Zeitpunkt eine Zuordnung von Personen- und medizinische Daten statt. Die Identifikationsnummer wurde nach Komplettierung des Datensatzes irreversibel entfernt. Die Daten wurden auf einem passwortgeschützten Computer der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians-Universität München, gespeichert.

Im Rahmen der Routineuntersuchung wurden folgende Laborwerte bestimmt:

Variablen	Material	Richtwerte	Einheit
Klinische Chemie			
Natrium	Serum	135 – 145	mmol/l
Kalium	Serum	3,5 – 5,0	mmol/l
Blutzucker	Serum	60 – 99	mg/dl
Harnstoff	Serum	13 – 49	mg/dl
Kreatinin	Serum	0,5 – 1,2	mg/dl
GFR pro 1,73 m ²	Serum	≥ 60,0	ml/min
GFR pro 1,73 m ²	Serum	≥ 60,0	ml/min
Harnsäure	Serum	3,5 – 7,0	mg/dl
Phosphat	Serum	2,5 – 4,8	mg/dl
C-reaktives Protein	Serum	≤ 0,50	mg/dl
Eiweiß, gesamt	Serum	6,0 – 8,5	g/dl
Albumin	Serum	3,5 – 5,2	g/dl
% Albumin	Serum	55,8 – 66,1	%
Bilirubin gesamt	Serum	≤ 1,2	mg/dl
GOT [AST]	Serum	≤ 50	U/l
GPT [ALT]	Serum	≤ 50	U/l
Gamma-GT	Serum	≤ 60	U/l
LDH	Serum	≤ 250	U/l
Cholesterin	Serum	120 – 240	mg/dl
Triglyzeride	Serum	50 – 200	mg/dl
HbA1c	Blutbild	4,0 – 6,0	%
HbA1c	Blutbild	20,2 – 42,1	mmol/mol
Bikarbonat	Serum	22,0 – 29,0	mmol/l
Cystatin C	Serum	0,50 – 1,10	mg/l
Urin			
Natrium (U)	Urin		mmol/l
Natrium /Kreatinin (U)	Urin	33,0 – 133,0	mmol/gKreatinin
Kalium (U)	Urin		mmol/l
Kalium / Kreatinin (U)	Urin	20,0 – 67,0	mmol/gKreatinin
Glucose (U)	Urin	≤ 15,0	mg/dl
Harnstoff (U)	Urin	17,00 – 36,00	g/l
Kreatinin (U)	Urin	40,0 – 260,0	mg/dl
Harnsäure (U)	Urin		mg/dl
Harnsäure / Kreatinin (U)	Urin		mg/gKreatinin
Phosphat (U)	Urin	22,0 – 74,0	mg/dl
Phosphat / Kreatinin (U)	Urin	≤ 1000	mg/gKreatinin
Eiweiß (U)	Urin	≤ 15,0	mg/dl
Eiweiß / Kreatinin (U)	Urin	≤ 100,0	mg/gKreatinin
Albumin (U)	Urin	≤ 2,0	mg/dl

Variablen	Material	Richtwerte	Einheit
Albumin / Kreatinin (U)	Urin	≤ 20,0	mg/gKreatinin
α ₁ -Mikroglobulin (U)	Urin	≤ 12,0	mg/l
α ₁ -Mikroglobulin / Kreatinin (U)	Urin	≤ 14,0	mg/gKreatinin
IgG (U)	Urin	≤ 1,0	mg/dl
Urinstatus (Stix)			
U–Stix Leukozyten	Urin	10	Leuko/μl
U–Stix Nitrit	Urin	neg.	
U–Stix pH	Urin	5,0 – 6,0	
U–Stix Eiweis	Urin	neg.	mg/dl
U–Stix Glucose	Urin	neg.	mg/dl
U–Stix Keton	Urin	neg.	mg/dl
U–Stix Urobilinogen	Urin	≤ 1,0	mg/dl
U–Stix Bilirubin	Urin	neg.	
U–Stix Blut	Urin	5	Erythrozyten/μl
U–Stix spez. Gewicht	Urin	1005 – 1030	g/l
Hämatologie			
Blutbild			
Leukozyten	Blutbild	4,0 – 11,0	G/l
Erythrozyten	Blutbild	4,50 – 6,30	T/l
Hämoglobin	Blutbild	14,0 – 18,0	g/dl
Hämatokrit	Blutbild	0,380 – 0,520	
MCV	Blutbild	78,0 – 98,0	fl
MCH	Blutbild	26,0 – 32,0	pg
MCHC	Blutbild	32,0 – 36,0	g/dl
Thrombozyten	Blutbild	150 – 400	G/l
Segmentierte	Blutbild	40 – 70	%
Eosinophile	Blutbild	2 – 4	%
Basophile	Blutbild	0 – 2	%
Monozyten	Blutbild	4 – 10	%
Lymphozyten	Blutbild	25 – 40	%
Endokrinologie, Spezialanalytik			
TSH	S	0,30 – 4,00	μU/ml
IgG / Kreatinin (U)	Urin	≤ 12,0	mg/gKreatinin

Tabelle 1: Erhobene laborchemische Daten.

Die Daten wurden über das klinikinterne System LAMP-IS in eine Microsoft-Excel-Tabelle kopiert. Um Übertragungsfehler zu vermeiden wurden für jeden Patienten die Werte GFR, HbA1c, Cystatin C, spezifisches Gewicht im U-Stix, TSH nochmals überprüft und zudem jeder 10. Patient im Sinne einer „Double Data Entry“ stichprobenartig überprüft.

Die weiteren Daten wurden aus den Patientenakten herausgelesen und mit EpiInfo 7, ein Programm der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dokumentiert. Bei der Erstellung der Eingabemaske wurden einige Voreinstellungen bzw. Algorithmen hinterlegt, um ein möglichst effizientes Arbeiten zu ermöglichen und Fehler zu vermeiden. Dazu gehören sinnvolle Ober- und Untergrenzen, sowie Dropdown-Menüs.

Der Eintrag eines Antihypertensivums führte automatisch zur Aufforderung Arterielle Hypertonie als Komorbidität einzutragen, analog folgte nach Eingabe eines Antidiabetikums die Frage nach Diabetes mellitus als Komorbidität. Ein Fortschreiten zum nächsten Formular war nur bei Vollständigkeit der Daten möglich. Bei fehlenden Daten wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurden Daten von der vor drei Monaten stattgefundenen Routinekontrolle verwendet. Waren auch diese nicht vorhanden, wurden die Daten von der

Abbildung 10: Epi-Info-Eingabemaske zur Erhebung laborchemischer Daten aus der Patientenakte

sechs Monate zurückliegenden Routinekontrolle verwendet. Als nächste Option wurde 3 Monaten später überprüft, ob die Daten nun vorlagen; falls dies nicht der Fall war, wurden die Daten als fehlend gekennzeichnet, wenn ausgeschlossen wurde, dass die Daten aus medizinischen Gründen nicht vorlagen.

Die erhobenen Rohdaten wurden zu einer Excel Tabelle zusammengefügt und die Datenaufbereitung erfolgte. Über die Excel-Funktion „Datenüberprüfung“ wurden Werte außerhalb der Norm identifiziert und nochmals überprüft und ggf. korrigiert.

Einige Laborwerte wurden als > bzw. < angegeben, wie zum Beispiel GFR >60 ml/min/1,73 m² oder spezifisches Gewicht des Urins im U-Stix als >1030 g/l. Nachdem kontrolliert wurde, dass diese Zahlenwerte als Werte nicht vorlagen, wurde das >- bzw. <-

Zeichen entfernt, um statistische Berechnungen zu ermöglichen. Die Ergebnisse des U-Stix lagen Angaben wie „ca.“, „Spur“, „positiv“ sowie „+“ vor. Diese wurden durch „1“ im Sinne von positiv ersetzt.

Bei der quantitativen Urinuntersuchung erfolgten folgenden Anpassungen: Beispielsweise bei einem Eiweiß gesamt-Wert im Urin unter 0,5 mg/dl kein Wert für Albumin/Kreatinin im Urin berechnet wird, wurde hier der Mittelwert des Normwerts verwendet. Analog erfolgten folgenden Änderungen:

Wert	Normwert pro g Kreatinin	
Eiweiß gesamt im Urin ≤ 4 mg/dl	Eiweiß/Kreatinin ≤ 100 mg/g Kreatinin	50 mg/g Kreatinin
Albumin im Urin $\leq 0,5$ mg/dl	Albumin/Kreatinin im Urin ≤ 20 mg/g Kreatinin	10 mmg/g Kreatinin
α_1 -Mikroglobulin im Urin $< 6,2$ mg/l	α_1 -Mikroglobulin/Kreatinin < 14 mg/g Kreatinin	7 mg/g Kreatinin
IgG im Urin $< 0,2$ mg/dl	IgG/Kreatinin < 12 mg/g Kreatinin	6 mg/g Kreatinin
Natrium im Urin ≤ 20 mmol/l	Natrium/Kreatinin im Urin 33,0- 133,0 mmol/g Kreatinin	83 mg/g Kreatinin
Kalium im Urin > 100 mmol/l	Kalium/Kreatinin im Urin 20,0-67,0 mmol/g Kreatinin	45 mg/g Kreatinin
Phosphat im Urin $< 3,5$ mg/dl	Phosphat/Kreatinin im Urin < 1000 mg/g Kreatinin	500 mg/g Kreatinin

Tabelle 2: Übersicht über die Anpassungen der laborchemischen Daten.

Nachdem die Daten aus den Patientenakten in EpiInfo 7 übertragen wurde, wurden sie über eine Microsoft Excel Tabelle in SPSS zur statistischen Analyse exportiert.

Da es sich bei dieser Arbeit und eine Follow-up-Studie handelt, wurden folgende die Daten zum Zeitpunkt der ursprünglichen Studie erhoben:

Variablen	Material	Einheit	Normwerte
Untersuchungsdatum	Akte		
Alter	Akte		
Geschlecht	Akte		
Herkunftsland	Akte		
Herkunft Deutschland	Akte		
Ethnische Gruppe	Akte		
HIV-Erstdiagnose	Akte		
Infektionsmodus	Akte		
Erwerbsland	Akte		
Erwerb Deutschland	Akte		
CD4-Zellzahl	Akte		
CD4-Nadir	Akte		

Variablen	Material	Einheit	Normwerte
HIV-RNA-Viruslast	Akte		
CDC-Stadium 1993 Buchstab	Akte		
CDC-Stadium 1993 Zahl	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Lamivudin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Abacavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Azidothymidin/Zidovodin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Tenofovir-DF	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Stavudin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Didanosin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Emtricitabin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Efavirenz	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Nevirapin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Etravirin	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Atazanavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Fos-Amprenavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Darunavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Lopinavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Nelfinavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Saquinavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Telprinavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Ritonavir	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Enfuvirtid	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Maraviroc	Akte		
Aktuelle Exposition gegenüber Raltegravir	Akte		
Körpergröße	Akte		
Körpergewicht	Akte		
BMI	Akte		
Rauchverhalten	Akte		
Diabetes mellitus Typ1/2	Akte		
HbA1c	Serum	%	4,0-6,0
Arterielle Hypertonie	Akte		
Mittlerer arterieller Blutdruck	Akte	mmHg	70-105
Einnahme ACE-Hemmer			
Einnahme AT1-Antagonist	Akte		
HBS-Antigen	Akte		
Anti-HBc-Antikörper	Akte		
Anti-HCV-Antikörper	Akte		

Variablen	Material	Einheit	Normwerte
HCV-Viruslast	Akte		
Kreatinin im Serum	Serum	mg/dl	0,5 – 1,2
Eiweiß/Kreatinin im Urin	Urin	mg/g Kreatinin	≤ 100,0
Albumin/Kreatinin im Urin	Urin	mg/g Kreatinin	≤ 20,0
Natrium/Kreatinin im Urin	Urin	mmol/g Kreatinin	33,0 – 133,0
Kalium/Kreatinin im Urin	Urin	mmol/g Kreatinin	20,0-67,0
Harnstoff im Urin	Urin	g/l	
Harnsäure im Urin	Urin	mg/g Kreatinin	
Phosphat/Kreatinin im Urin	Urin	mg/g Kreatinin	≤ 1000
Glucose im Urin	Urin	mg/dl	≤ 15,0

Tabelle 3: Daten zum Untersuchungszeitpunkt 0.

Nachdem die beiden Tabellen zusammengefügt wurden, wurde erneut eine Überprüfung der Daten vorgenommen: Für jeden 10. Patienten wurden die Daten erneut aus der Patientenakte bzw. dem klinikinternen Computersystem erhoben und mit den vorliegenden Daten verglichen. Da es hierbei zu keinerlei Diskrepanzen kam, wurde die Datenerhebung nach dieser Maßnahme abgeschlossen.

Software:

Datenerhebung: Epi Info Version 7, Microsoft Excel 2016

Statistik: Epi Info Version. SPSS 24

Referenz Manger: Thomson Reuters, New York City, NY; USA Endnote® X8 2.1

III.4. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mit SPSS 24 durchgeführt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten, dabei wurden die Variablen stets zweiseitig getestet und ein p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant angenommen.

Nachdem alle intervallskalierten Variablen mittels Kolmogorov-Smirnow und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft wurden, wurden alle normalverteilten Variablen mit dem parametrischen zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben auf Signifikanz getestet. Entsprachen die Daten keiner Normalverteilung, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische zweiseitige Tests herangezogen. Der Chi-Quadrat-

Test wurde zur Analyse der kategorialen Variablen in Kreuztabellen verwendet. Bei Fallzahlen unter fünf erfolgte die Signifikanzprüfung mittels Fisher-Exakt-Test. Zudem wurde für die kategorialen Variablen das relative Risiko berechnet.

Zudem wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde zur Berechnung des adjustierten relativen Risikos eine modifizierte Poisson-Regression mit robustem Schätzer herangezogen [101, 102].

Dabei wurden nur die Fälle einbezogen, die zunächst keine Marker für eine chronische Niereninsuffizienz auswiesen. Dies war für 241 Patienten der Fall, 115 wiesen dabei eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg Eiweiß/g Kreatinin auf. Als Endpunkt wurde das neue Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung festgelegt. Diese wurde definiert als GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, Albuminurie von mehr als 30 mg/g Kreatinin oder Phosphaturie größer 1000 mg/g Kreatinin [70].

Die Kovariablen wurden nach statistisch signifikanten Ergebnissen in der univariaten Analyse und Bedeutung in der Literatur ausgewählt. Die maximale Anzahl wurde auf 10 % der Fälle der kleineren der zu vergleichenden Gruppen beschränkt, um ein stabiles Modell gewährleisten zu können. In diesem Fall wurden elf Kovariablen in das Modell eingefügt. Die Variablen wurden mittels VIF (Variance Inflation Factor) über eine lineare Regressionsanalyse auf Multikollinearität überprüft: Alle Werte unter 2,0 wurden akzeptiert. Um zu überprüfen, ob die kontinuierlichen Variablen als solche belassen werden können oder ob eine Umcodierung in kategoriale Variablen erforderlich ist, wurden diese in Dezilen unterteilt und als Annäherung das jeweilige Odds Ratio in Bezug auf den Endpunkt „neu aufgetretene Marker für eine chronische Nierenerkrankung“ berechnet. Zeigte sich hier ein etwa linearer Verlauf der Odds Ratios, wurden die Variablen als kontinuierlich belassen. Zeigten sich Auffälligkeiten, so erfolgte eine Umcodierung.

Zunächst werden alle Kovariablen in das Modell eingefügt. Die abhängige Variable ist das neue Auftreten von Markern einer chronischen Nierenerkrankung. Untersucht wurde die Änderung des relativen Risikos für eine mit Proteinurie assoziierte Niereninsuffizienz. Die Berechnung des Modells erfolgt nun mittels manueller Rückwärtselimination. Dabei werden schrittweise die Variablen mit dem höchsten, und damit am wenigsten signifikanten, p-Wert aus dem Modell entfernt. Tritt keine relevante Änderung des RR-Schätzers bzgl. Proteinurie auf, so wird die Variable aus dem Modell entfernt. Ergibt sich durch das Entfernen einer

Variable eine wesentliche Änderung des Relativen Risikos, so muss diese Variable als Confounder identifiziert werden und im Modell belassen werden [103].

Zuletzt werden die Variablen in einem HWF (Hierachally-well-formulated) -Modell auf Interaktion getestet. Alle Variablen werden miteinander multipliziert und als weitere Kovariablen in das Modell eingefügt. Ergibt sich ich hierbei ein p-Wert von kleiner 0,1, so muss von einer Interaktion ausgegangen werden [103]. Abschließend wurde dann für die Variablen, für die eine Interaktion ermittelt wurde, das adjustierte relative Risiko für jede mögliche Konstellation nochmals einzeln berechnet.

Die Ergebnisse dieser statistischen Analyse wurden in Tabellen zusammengefasst und mittels SPSS und Excel graphisch dargestellt.

IV. Ergebnisse

In der initialen Studie wurden 517 Patienten eingeschlossen. Bei 73 Patienten lag nur ein unvollständiger Datensatz vor, 24 Patienten wurden aufgrund einer nephrologischen Vorerkrankungen ausgeschlossen und 7 Patienten wiesen eine Proteinurie von mehr als 500 mg/g Kreatinin auf und konnten folglich in der weiteren statistischen Analyse nicht mehr berücksichtigt werden.

Somit qualifizierten sich 393 Patienten für eine erneute Datenanalyse nach 240 Wochen. Da 8 Patienten verstorben sind, 4 Patienten nicht einwilligten, und für weitere 87 Patienten im Sinne eines Loss to follow-up keine Daten erhoben werden konnte, gingen 294 Patienten (74,8 %) in die aktuelle statistische Analyse ein.

IV.1. Loss to follow-up

Ausgehend von 393 Patienten liegt das Loss to follow-up mit 99 Patienten bei 25,2 %. Aufgrund der von der Ethikkommission geforderten Datenschutzbestimmungen sind keine weiteren Informationen zu diesen Patienten verfügbar.

Um zu untersuchen, ob der Verlust der Daten dieser Gruppe einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben könnte, wurden die Daten mit den Ergebnissen der

Veröffentlichung primär qualitativ verglichen. Die Kohorte der initialen Untersuchung wird im Folgenden als Kohorte 0 bezeichnet. Hier liegen Daten von 393 Patienten vor. Die Kohorte der aktuellen Analyse besteht aus 294 Patienten und wird Kohorte 1 genannt:

Variablen	Kohorte_0 (N=393)		Kohorte_1 (N=294)	
	N	%	N	%
Demographische Daten				
weiblich	80	20,4	69	23,5
männlich	313	79,6	225	76,5
Ethnische Herkunft				
kaukasisch	320	81,4	238	81,0
schwarz	45	11,5	34	11,6
asiatisch	22	5,6	18	6,1
lateinamerikanisch	6	1,5	4	1,4
Herkunft Deutschland	267	67,9	195	66,3
HIV-spezifische Daten				
Übertragungsweg				
MSM	202	51,4	141	48,0
heterosexuelle Kontakte	93	23,7	77	26,2
Herkunft aus Endemiegebiet	60	15,3	50	17,0
i.v. Drogengebrauch	20	5,1	14	4,8
andere	18	4,6	4	1,4
CDC-Stadium				
A_0	148	37,7	113	38,4
B_0	123	31,3	92	31,3
C_0	122	31,0	89	30,3
1_0 (Nadir \geq 500/ μ l)	23	5,9	20	6,8
2_0 (Nadir 200-499/ μ l)	151	38,4	126	42,9
3_0 (Nadir < 200/ μ l)	219	55,7	148	50,3
Viruslast < 50 Kopien/ μ l_0	320	81,4	249	84,7
ART				
Abacavir	102	26,0	74	25,2
Tenofovir-DF	218	55,5	167	56,8
Atazanavir	57	14,5	44	15,0
Komorbiditäten				
Raucher_0	151	38,4	104	35,4
Diabetes mellitus_0	24	6,1	20	6,8
Hypertonus_0	93	23,7	72	24,5

Variablen	Kohorte_0 (N=393)		Kohorte_1 (N=294)	
	N	%	N	%
eGFR<60 ml/min/1,73m ²	14	3,6	5	1,7
Hepatitis				
HBs-Antigen_0 +	22	5,6	15	5,1
Anti-HBc-Antikörper_0 +	114	29,0	91	31,0
Anti-HCV-Antikörper_0 +	46	11,7	38	12,9
HCV-PCR_0	13	3,3	13	4,4
Proteinurie_0 Stadien				
<100 mg/gKreatinin	183	46,6	131	44,6
100-500mg/gKreatinin	210	53,4	163	55,4
>500mg/gKreatinin	0	0,0	0	0,0
Albuminurie_0 (Stadien)				
A1 (<30 mg/gKreatinin)	333	84,7	250	85,0
A2 (30-300mg/gKreatinin)	60	15,3	44	15,0
A3 (>300mg/gKreatinin)	0	0,0	0	0,0

Tabelle 4: Vergleich der kategorialen Variablen der Ausgangskohorte 0 (Daten aus Zeder et al. [96]) mit der aktuellen Kohorte 1.

Variablen	Kohorte 0 (N=393)			Kohorte 1 (N=294)		
	Median	IQR		Median	IQR	
Alter_0	45	38	53	45	39	53
HIV-Dauer	10	4	17	10	4	17
CD4Zellzahl_0	506	335,5	672,5	545	353	694
CD4-Nadir_0	194	85	315,5	195,5	83	319,25
BMI_0	23,8	21,95	26,52	23,9	22,08	26,813
HbA1c_0	5,6	5,4	6	5,7	5,5	6,1

Tabelle 5: Vergleich der kontinuierlichen Variablen der Ausgangskohorte 0 (Daten aus Zeder et al. [96]) mit der aktuellen Kohorte 1.

Die Ergebnisse zeigen, dass keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten vorliegen und daher durch das Loss to follow-up ein relevanter Bias unwahrscheinlich ist. Daher wurde die Studie weiter ausgewertet. Die Daten, die zum Zeitpunkt der initialen Studie erhoben wurden, werden im Folgenden dem Untersuchungszeitpunkt 0 zugeordnet; die Daten der aktuellen Erhebung dem Untersuchungszeitpunkt 1.

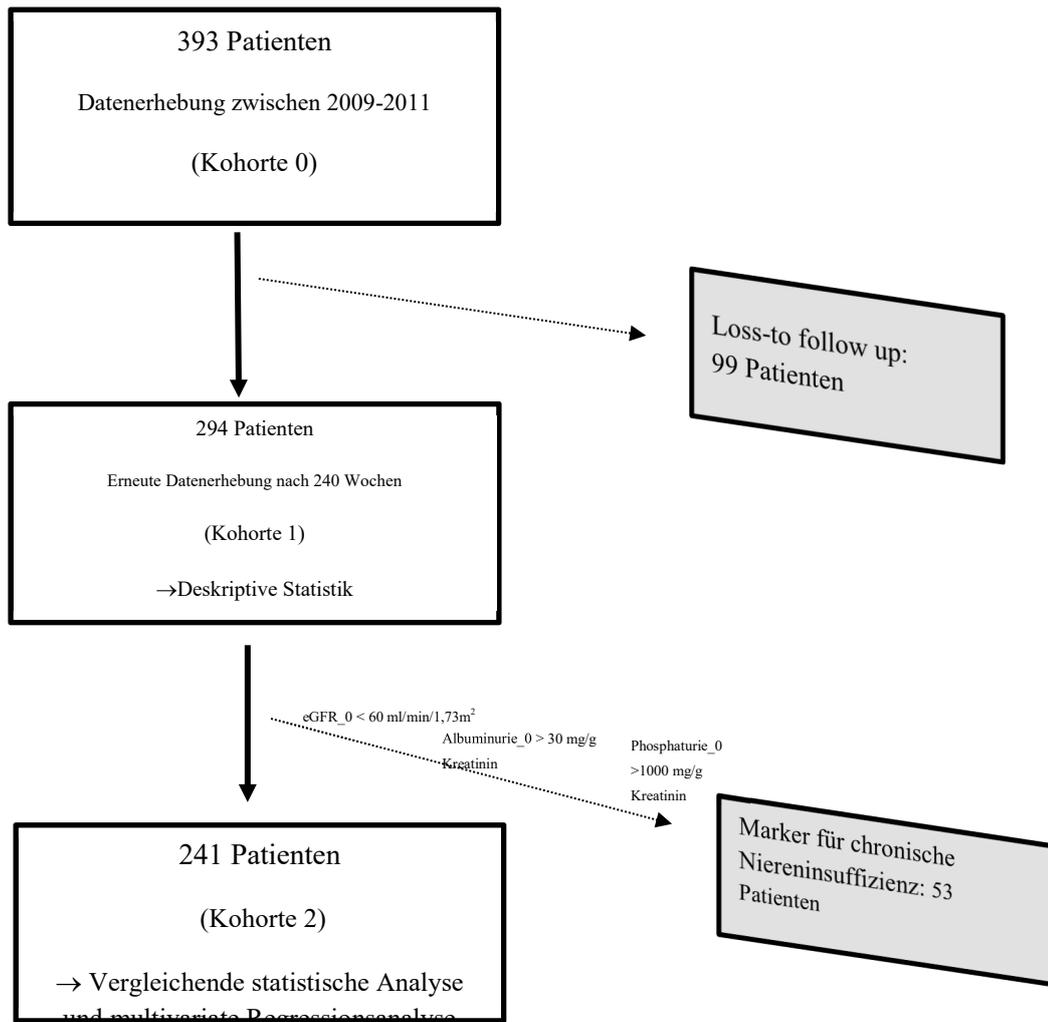


Abbildung 11: Flowchart zum Studiendesign.

IV.2. Deskriptive Statistik

Die Kohorte 1 von 294 Patienten setzt sich aus 69 (23,5 %) Frauen und 225 (76,5 %) Männern zusammen. 195 davon stammen aus Deutschland. Die zweitgrößte Gruppe kam mit 17 Patienten aus Thailand, gefolgt von Kenia (9) sowie Italien und Togo mit jeweils 8 Patienten. Betrachtet man dagegen die ethnische Zugehörigkeit, so liegen Afroamerikaner nach Kaukasiern (238) an zweiter Stelle, gefolgt von asiatischen (18) und lateinamerikanischen (4) Patienten. Das Tortendiagramm zum Erwerbsland der HIV-Infektion liefert ein ähnliches Bild: 209 Patienten infizierten sich in Deutschland, 23 in Thailand, 7 in Kenia, 6 in Togo und 5 in Marokko. Statt Italien und der Türkei sind hier Südafrika und Spanien mit 4 bzw. 3 Patienten vertreten.

Das HI-Virus wurde in den meisten Fällen durch homosexuellen Geschlechtsverkehr (48,0 %) übertragen. Bei 26,2 % war heterosexueller Geschlechtsverkehr ursächlich und 17,0 % stammen aus einem Endemiegebiet.

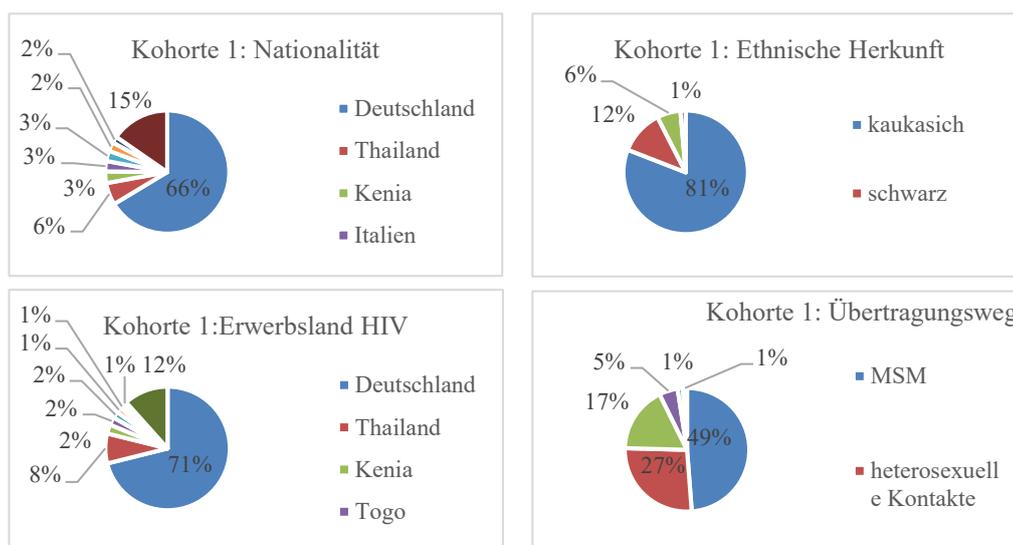


Abbildung 12: Kohorte 1: Tortendiagramm zu Nationalität, ethnischer Herkunft, Erwerbsland und Übertragungsweg.

Im Median betrug die Erkrankungsdauer an HIV 15,0 Jahre und 102 Patienten (34,7 %) haben das Stadium AIDS, welches Stadium C nach der CDC-Klassifikation von 1993 entspricht, erreicht. 88 (29,9 %) Patienten befinden sich im CDC-Stadium A und 104 (35,4 %) im CDC-Stadium B. Die Nadirwerte lagen bei 16 (5,4 %) Patienten über 500 CD4-Zellen/ μ l, entsprechend CDC-Stadium 1, bei 118 (40,1 %) zwischen 200 und 499 Zellen/ μ l (Stadium 2) und bei 160 (54,4 %) unter 200 Zellen/ μ l (Stadium 3).

Im Vergleich dazu die CDC-Stadien zum Zeitpunkt 0: CDC-A 113 (38,4 %), CDC-B 92 (31,3 %), CDC-C 89 (30,3 %), CDC-1 (≥ 500 CD4-Zellen/ μ l) 20 (6,8 %), CDC-2 (200-499 CD4-Zellen/ μ l) 126 (42,9 %) und CDC-Stadium 3 (< 200 CD4-Zellen/ μ l) 140 (50,3 %). Folglich war bei 45 (15,3 %) die Krankheit progredient und 12 (4,1 %) erkrankten erstmals an AIDS. Vergleicht man hierbei die Patienten, die eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin aufweisen mit Patienten mit einer Proteinurie von unter 100 mg/g Kreatinin, so erreichen mit 11 (6,7 %) signifikant mehr Patienten aus der Gruppe mit der Proteinurie erstmals das Stadium AIDS. In der anderen Gruppe ist es dagegen nur 1 Patient (0,8 %, $p = 0,010$, RR 8,40).

Die aktuelle CD4-Zellzahl beträgt im Median 628 und der mediane Nadir-Wert liegt bei 190 Zellen/ μ l. Dabei war die HI-Viruslast bei 282 (95,9 %) unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ μ l. Der Wert zum Zeitpunkt 0 liegt bei 249 (84,7 %) Patienten unter der Nachweisgrenze. Die mediane aktuelle CD4-Zellzahl lag bei 545/ μ l und der mediane CD4-Nadirwert bei 196/ μ l.

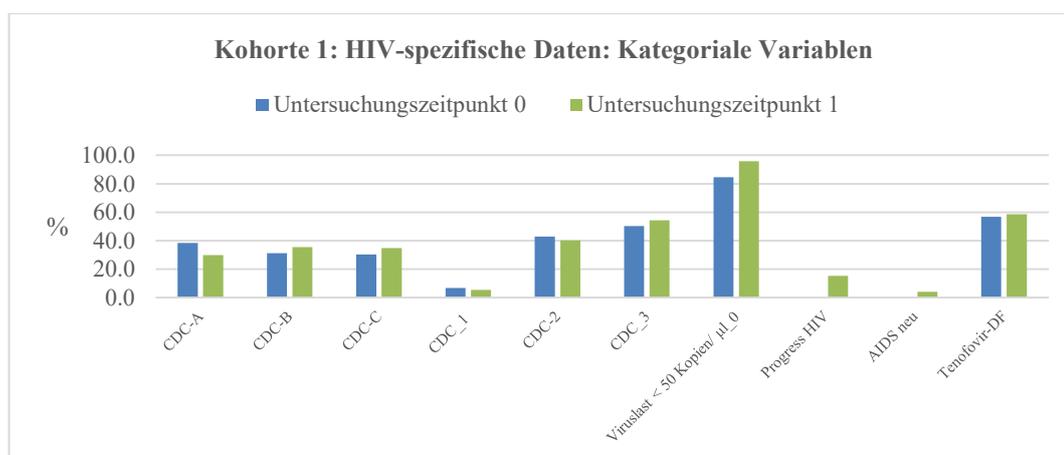


Abbildung 13: Kohorte 1: HIV-spezifische Daten zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Im Rahmen der antiretroviralen Therapie nahmen initial 167 (56,8 %) Tenofovir-DF ein; später sind es 172 (58,5 %).

Das mediane Alter betrug 45,5 Jahre und nach einer medianen Follow-up Dauer von 4,6 Jahren nun 50,1 Jahre. Der BMI ist mit einem Median von 23,88 kg/m² um 2,41 kg/m² gesunken. In der Kohorte 1 befinden sich 105 (35,7 %) Raucher; dies entspricht einem Raucher mehr als in der Ausgangslage. 6 (2,4 %) haben aufgehört und 7 (2,4 %) angefangen. 24 (8,2 %) leiden unter Diabetes mellitus; somit kamen 4 Neuerkrankungen hinzu. Der

mediane HbA1c-Wert lag zum Untersuchungszeitpunkt 0 bei 5,7 % und hat sich auf 5,3 % verbessert. 97 (33,0 %) leiden unter arterieller Hypertonie. Zum Untersuchungszeitpunkt 0 waren es nur 72 (24,5 %). Der mediane mittlere arterielle Druck, berechnet aus diastolischem Druck plus 1/3 (systolischem Druck minus diastolischem Druck), ist demnach von 100,0 mmHg auf 102,0 mmHg gestiegen. 74 (25,2 %) Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt 1 unter antihypertensiver Therapie, davon nahmen 54 (18,4 %) einen ACE-Hemmer und 20 (6,8 %) einen AT1-Rezeptorantagonist ein. Zuvor waren es 60 (20,4 %) Patienten, wovon 40 (13,6 %) einen ACE-Hemmer und 11 (3,7 %) einen AT1-Rezeptorantagonist einnahmen. Bei 5 (1,7 %) erfolgte die Umstellung von einem ACE-Hemmer auf ein AT1-Rezeptorantagonist, in 5 (1,7 %) bzw. 2 (0,7 %) wurde der ACE-Hemmer bzw. der AT1-Rezeptorantagonist abgesetzt. 42 (14,3 %) Patienten wurde ein Statin verschrieben, zum Untersuchungszeitpunkt 0 waren es nur 38 (12,9 %).

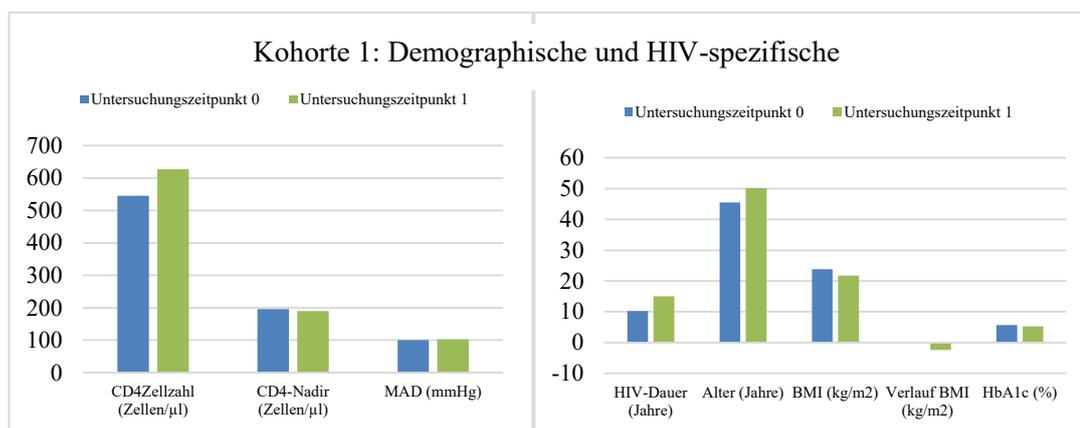


Abbildung 14: Kohorte 1: Demographische und HIV-spezifische Daten zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Die serologischen Untersuchungen zeigten bei 15 (5,1 %) Patienten einen positiven Nachweis von HBs-Antigen sowohl zum Untersuchungszeitpunkt 0 als auch 1. Die Serokonversion von HBs-Antigen zu Anti-HBc ist zum Untersuchungszeitpunkt 0 bei 91 (31,0 %) erfolgt. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 sind bei 93 (31,6 %) Anti-HBc-Antikörper nachweisbar. Bei 13 (4,4 %) konnte zum Untersuchungszeitpunkt 0 HCV-RNA nachgewiesen werden, aktuell sind es 12 (4,1 %) Patienten. Dabei können aktuell in 38 (12,9 %) Fällen, und somit in drei Fälle mehr, Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden.

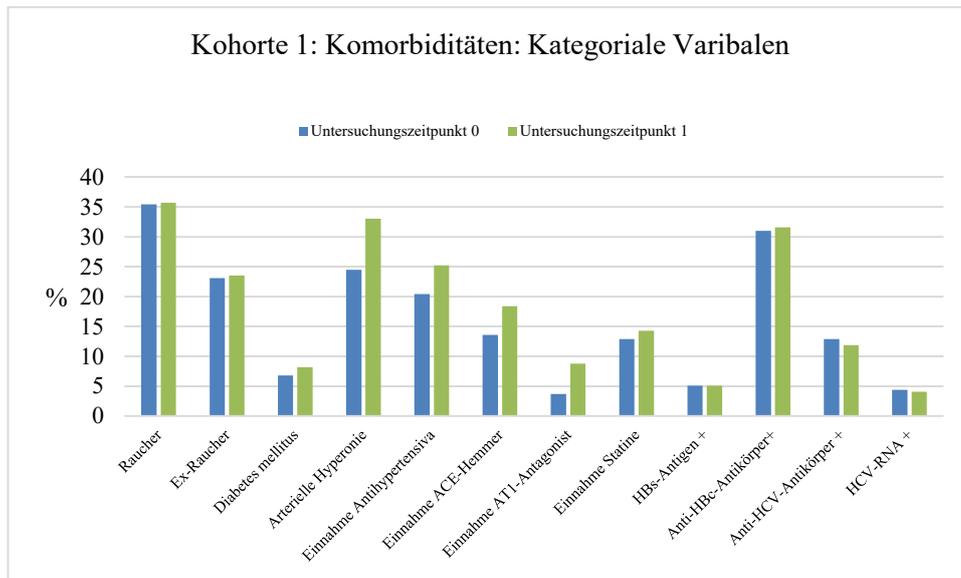


Abbildung 15: Kohorte 1: Komorbiditäten zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Bei der Analyse der Nierenparameter fällt auf, dass das mediane Kreatinin im Serum von 0,80 mg/dl auf 1,00 mg/dl angestiegen ist, welches sich auch bei der Berechnung der eGFR nach CKD-Epi niederschlägt: Die absolute eGFR ist um 15,4 von 104,3 ml/min/1,73m² auf 88,0 ml/min/1,73m² gefallen. Teilt man die aktuelle glomeruläre Filtrationsrate in die sechs Stadien gemäß KDIGO-Guidelines ein, so liegt diese bei 133 (45,2 %) über 90 ml/min/1,73m², welches dem Stadium G1 entspricht. 141 (48,0 %) haben eine eGFR zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m² und werden dem Stadium G2 zugeteilt. 16 (5,40 %) liegen im Stadium 3a (GFR zwischen 45 und 59ml/min/1,73m²) und 3 (1,0 %) im Stadium 3b (30-44 ml/min/1,73m²). Stadium 4, mit einer eGFR von 15-29 ml/min/1,73m², und 5, entsprechend einer eGFR von unter 15 ml/min/1,73m², werden nicht erreicht.

Im Vergleich dazu die eGFR-Stadien bei der initialen Analyse: G1 235 (79,9 %) Patienten, G2 54 (18,4 %), G3a 5 (1,7 %). Kein Patient hatte eine eGFR schlechter als 45 ml/min/1,73m². Somit hat sich die eGFR bei 273 (92,9 %) Patienten verschlechtert, 119 (40,5 %) erreichen ein schlechteres Stadium.

Bei der aktuellen Analyse wurden diesmal auch α_1 -Mikroglobulin, IgG und Cystatin C bestimmt. α_1 -Mikroglobulin war bei 100 (34,0 %) der Patienten über der Norm erhöht. 38 (12,9 %) wiesen einen IgG/Kreatinin-Wert über 1,0 mg/dl auf und 58 (19,7 %) ein Serum-

Cystatin C Wert größer 1,1 mg/l. Die Mittelwerte der Elektrolyte im Urin sind in Tabelle 7 aufgeführt.

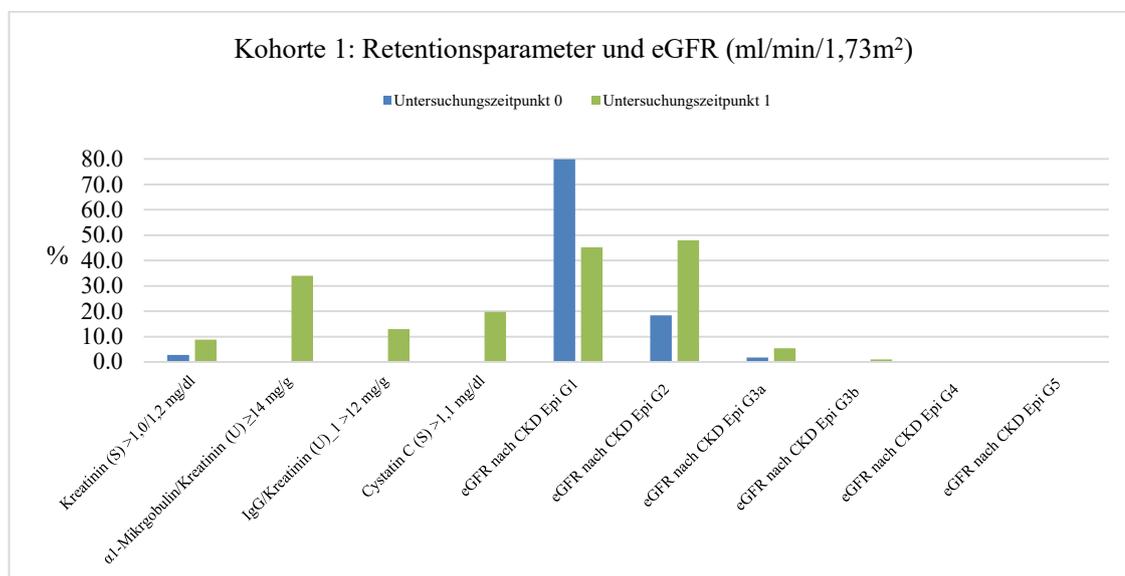


Abbildung 16: Kohorte 1: Nierenwerte zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1: Kreatinin, Cystatin, α₁-Mikroglobulin und IgG/Kreatinin und eGFR.

In 163 (55,4 %) Fällen wurde zum Untersuchungszeitpunkt 0 eine Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin nachgewiesen; Bei 131 (44,6 %) unter 100 mg/g Kreatinin. Aktuell liegen die Eiweiß/Kreatinin-Werte im Urin bei 166 (56,5 %) unter 100 mg/g Kreatinin, bei 125 (42,5 %) zwischen 100 und 500mg/g Kreatinin und bei 3 (1,0 %) über 500 mg/g Kreatinin. Bei der Betrachtung der absoluten Werte zeigt sich eine Reduktion um 10,4 mg/g Kreatinin von 104,5 mg/g Kreatinin auf 86,4 mg/g Kreatinin im Median. Insgesamt verschlechtert sich die Proteinurie jedoch bei 115 (39,1 %) der Patienten.

Die Auswertung der Albuminurie-Daten dagegen zeigen keine Änderung: Der Wert lag zu beiden Messzeitpunkten bei 10,0 mg/g im Median. Während sich zum Untersuchungszeitpunkt 0 noch 250 (85,0 %) der Patienten im Stadium A1 (<30 mg/g Kreatinin) befanden, so sind es aktuell 245 (83,1 %). Im Stadium A2 (30-300 mg/g Kreatinin) befinden sich mit 47 (16,0 %) nun drei Patienten mehr und jetzt erreichen auch zwei Patienten (0,7 %) das Stadium A3 (>300 mg/g Kreatinin).

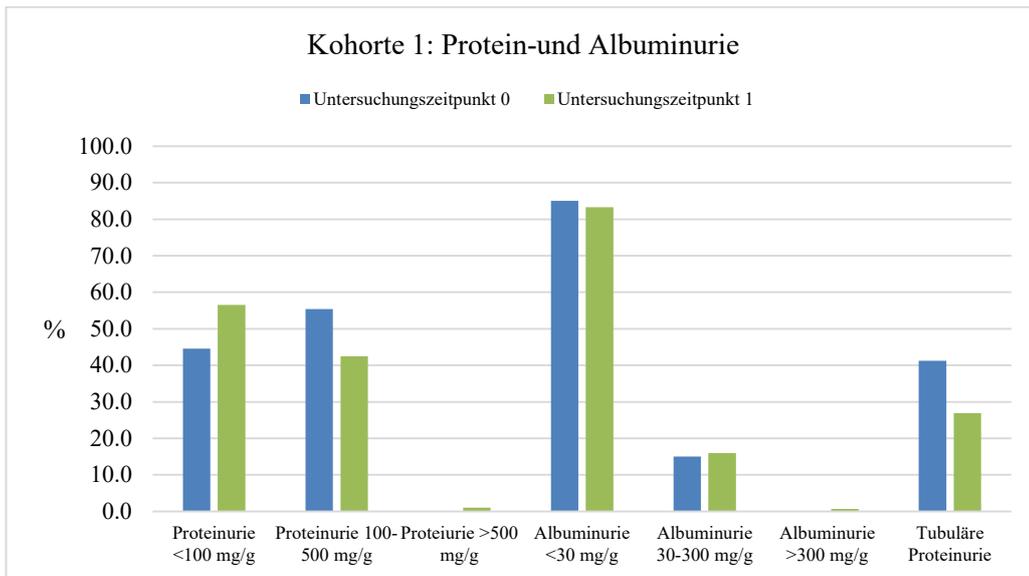


Abbildung 17: Kohorte 1: Proteinurie und Albuminurie in Stadien zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 hatten 53 (18,0 %) der Patienten eine eGFR kleiner als 60ml/min/1,73m², eine Albuminurie von mehr als 30 mg/g Kreatinin, oder eine Phosphaturie über 1000 mg/g Kreatinin. Dies sind Marker für eine chronischen Nierenerkrankung (KDIGO Guidelines). Für 33 (11,2 %) können diese Kriterien erstmals bei der aktuellen Analyse nachgewiesen werden:

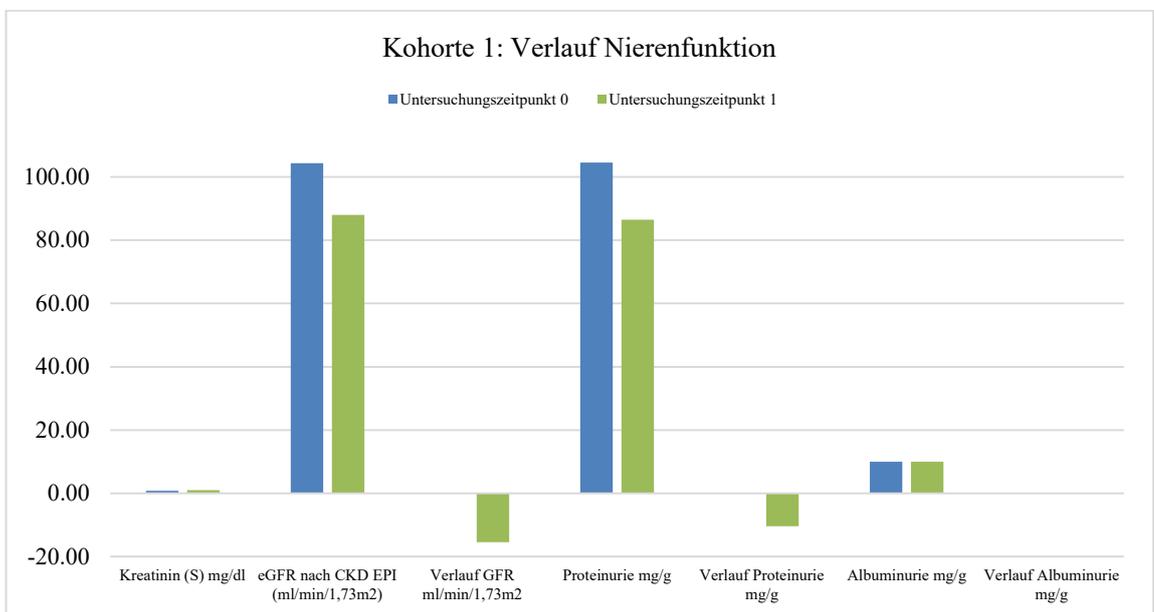


Abbildung 18: Kohorte 1: Nierenfunktion anhand kontinuierlicher Variablen: Mediane Kreatinin, Proteinurie und Albuminurie-Werte sowie eGFR.

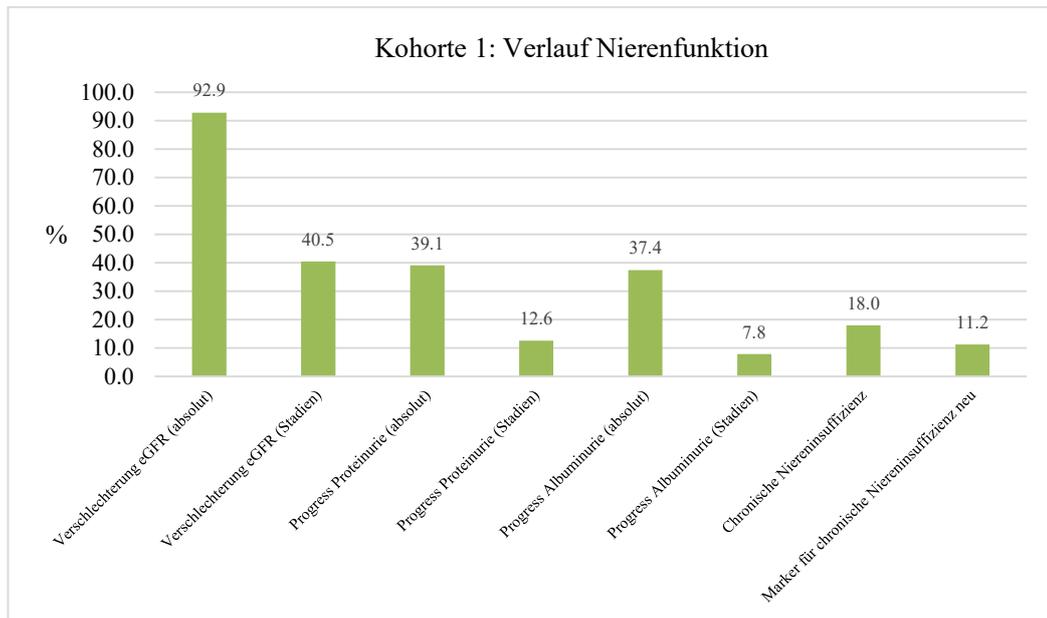


Abbildung 19: Kohorte 1: Übersicht über den Verlauf der Nierenfunktionsparameter anhand kategorialer Variablen.

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 liegt bei 121 (74,2 %) der Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie eine tubuläre Funktionsstörung, also eine mittelgradige Proteinurie ohne Nachweis einer Albuminurie von mehr als 30 mg/g Kreatinin vor. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 dagegen sind es nur noch 28,9 % (79 Patienten). Die tubuläre Proteinurie verstärkt sich im Verlauf nicht, vielmehr wird sie geringer: Im Median lag die tubuläre Proteinurie zum Untersuchungszeitpunkt 0 bei 130,0 mg/g Kreatinin und zum Untersuchungszeitpunkt 1 bei 101,0 mg/g Kreatinin. Dies bedeutet eine mediane Reduktion um 31,4 mg/g Kreatinin. Patienten die bereits zum Untersuchungszeitpunkt 0 eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500mg/g Kreatinin aufweisen, haben auch signifikant öfter eine tubuläre Proteinurie als Patienten mit einer Proteinurie von unter 100mg/g Kreatinin (19,8% im Vergleich zu 33,1 %, $p = 0,007$).

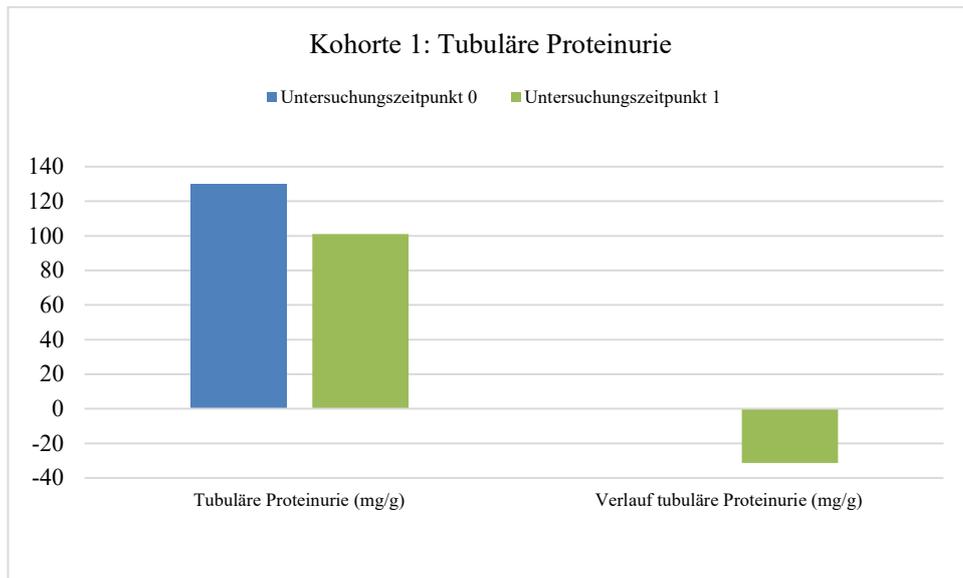


Abbildung 20: Kohorte 1: Tubuläre Proteinurie zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Die eben beschriebenen Ergebnisse wurden in den beiden folgenden Tabellen nochmal übersichtlich zusammengefasst:

Variablen	N	%	Variablen	N	%
Demografische Daten			Nelfinavir_1	x	x
weiblich	69	23,5	Idinavir_0:x	x	x
männlich	225	76,5	Idinavir_1	0	0,0
kaukasisch	238	81,0	Saquinavir_0	7	2,4
afroamerikanisch	34	11,6	Saquinavir_1	1	0,3
asiatisch	18	6,1	Tiprinavir_0	1	0,3
lateinamerikanisch	4	1,4	Tiprinavir_1	0	0,0
Herkunftsland			Ritonavir_0	110	37,4
Deutschland	195	66,3	Ritonavir_1	65	22,1
Thailand	17	5,8	Cobicistat_0:x	x	x
Kenia	9	3,1	Cobicistat_1	13	4,4
Italien	8	2,7	Enfuvirtid_0	0	0,0
Togo	8	2,7	Enfuvirtid_1	0	0,0
Türkei	7	2,4	Maraviroc_0	10	3,4
Marokko	5	1,7	Maraviroc_1	10	3,4
andere	45	15,3	Raltegravir_0	38	12,9
HIV-spezifische Daten			Raltegravir_1	58	19,7
Erwerbsland			Dolutegravir_0:x	x	x
Deutschland	209	71,1	Dolutegravir_1	39	13,3
Thailand	23	7,8	Elvitegravir_0:x	x	x
Kenia	7	2,4	Elvitegravir_1	11	3,7
Togo	6	2,0	Komorbiditäten		
Marokko	5	1,7	Raucher_0	104	35,4
Südafrika	4	1,4	Raucher_1	105	35,7
Spanien	3	1,0	Ex-Raucher_0	68	23,1
Nigeria	3	1,0	Ex-Raucher_1	69	23,5

Variablen	N	%	Variablen	N	%
andere	34	11,6	Diabetes mellitus_0	20	6,8
Übertragungsweg			Diabetes mellitus_1	24	8,2
MSM	141	48,0	Arterielle Hypertonie_0	72	24,5
heterosexuelle Kontakte	77	26,2	Arterielle Hypertonie_1	97	33,0
Herkunft aus Endemiegebiet	50	17,0	Einnahme Antihypertensiva_0	60	20,4
i.v. Drogengebrauch	14	4,8	Einnahme Antihypertensiva_1	74	25,2
Hämophilie	4	1,4	Einnahme ACE-Hemmer_0	40	13,6
Blutprodukte	3	1,0	Einnahme ACE-Hemmer_1	54	18,4
berufliche Exposition	3	1,0	ACE-Hemmer neu angesetzt	24	8,2
Prä-/perinatal	1	0,3	ACE-Hemmer abgesetzt	5	1,7
unbekannt	1	0,3	Einnahme AT1-Antagonist_0	11	3,7
CDC-A_0	113	38,4	Einnahme AT1-Antagonist_1	20	6,8
CDC-A_1	88	29,9	AT1-Antagonist neu angesetzt	11	3,7
CDC-B_0	92	31,3	AT1-Antagonist abgesetzt	2	0,7
CDC-B_1	104	35,4	Umstellung ACE auf AT1-Antagonisten	5	1,7
CDC-C_0	89	30,3	Einnahme Statine_0	38	12,9
CDC-C_1	102	34,7	Einnahme Statine_1	42	14,3
CDC-1_0 (Nadir \geq 500/ μ l)	20	6,8	Hepatitis		
CDC-1_1 (Nadir \geq 500/ μ l)	16	5,4	HBs-Antigen_0 +	15	5,1
CDC-2_0 (Nadir 200-499/ μ l)	126	42,9	HBs-Antigen_1 +	15	5,1
CDC-2_1 (Nadir 200-499/ μ l)	118	40,1	Anti-HBc-Antikörper_0 +	91	31,0
CDC-3_0 (Nadir $<$ 200/ μ l)	148	50,3	Anti-HBc-Antikörper_1 +	93	31,6
CDC-3_1 (Nadir $<$ 200/ μ l)	160	54,4	Anti-HCV-Antikörper_0 +	38	12,9
Viruslast $<$ 50 Kopien/ μ l_0	249	84,7	Anti-HCV-Antikörper_1 +	35	11,9
Viruslast $<$ 50 Kopien/ μ l_1	282	95,9	HCV-RNA_0 +	13	4,4
Progress HIV	45	15,3	HCV_RNA_1 +	12	4,1
AIDS neu	12	4,1	Nierenparameter		
Antiretrovirale Therapie			Kreatinin (S)_0 $>$ 1,0/1,2 mg/dl	8	2,7
Tenofovir-DF_0	167	56,8	Kreatinin (S)_1 $>$ 1,0/1,2 mg/dl	26	8,8
Tenofovir-DF_1	172	58,5	α_1 -Mikroglobulin/Kreatinin_1 (U) \geq 14 mg/g Kreatinin	100	34,0
Tenofovir-DF neu angesetzt	35	11,9	IgG/Kreatinin (U)_1 $>$ 12 mg/g Kreatinin	38	12,9
Tenofovir-DF abgesetzt	30	10,2	Cystatin C (S)_1 $>$ 1,1 mg/dl	58	19,7
Lamivudin_0	81	27,6	eGFR_0 G1 (\geq 90 ml/min/1,73m ²)	235	79,9
Lamivudin_1	83	28,2	eGFR_1 G1 (\geq 90 ml/min/1,73m ²)	133	45,2
Abacavir_0	74	25,2	eGFR_0 G2 (60-89 ml/min/1,73m ²)	54	18,4
Abacavir_1	81	27,6	eGFR_1 G2 (60-89 ml/min/1,73m ²)	141	48,0
Azidothymidin_0	24	8,2	eGFR_0 G3a (45-59 ml/min/1,73m ²)	5	1,7
Azidothymidin_1	5	1,7	eGFR_1 G3a (45-59 ml/min/1,73m ²)	16	5,4
Stavudin_0	1	0,3	eGFR_0 G3b (30-44 ml/min/1,73m ²)	0	0,0
Stavudin_1	1	0,3	eGFR_1 G3b (30-44 ml/min/1,73m ²)	3	1,0
Ddanosin_0	6	2,0	eGFR_0 G4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	0	0,0
Didanosin_1	0	0,0	eGFR_1 G4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	0	0,0
Emtricitabin_0	144	49,0	eGFR_0 G5 ($<$ 15 ml/min/1,73m ²)	0	0,0
Emtricitabin_1	159	54,1	eGFR_1 G5 ($<$ 15 ml/min/1,73m ²)	0	0,0
Efavirenz_0	80	27,2	Verschlechterung eGFR (absolut)	273	92,9
Efavirenz_1	44	15,0	Verschlechterung eGFR (Stadien)	119	40,5
Nevirapin_0	50	17,0	Proteinurie_0 $<$ 100 mg/gKreatinin	131	44,6
Nevirapin_1	72	24,5	Proteinurie_1 $<$ 100 mg/gKreatinin	166	56,5
Etravirin_0	5	1,7	Proteinurie_0 100-500 mg/gKreatinin	163	55,4
Etravirin_1	4	1,4	Proteinurie_1 100-500 mg/gKreatinin	125	42,5
Rilpivirin_0	0	0,0	Proteinurie_0 $>$ 500 mg/gKreatinin	0	0,0

Variablen	N	%	Variablen	N	%
Rilprvirin_1	19	6,5	Proteinurie_1 >500 mg/gKreatinin	3	1,0
Atazanvir_0	44	15,0	Progress Proteinurie (absolut)	115	39,1
Atazanvir_1	25	8,5	Progress Proteinurie (Stadien)	37	12,6
Atazanvir neu angesetzt	7	2,4	Albuminurie_0 A1 (< 30 mg/gKreatinin)	250	85,0
Atazanvir abgesetzt	26	8,8	Albuminurie_1 A1 (< 30 mg/gKreatinin)	245	83,3
Fos-Amprenavir_0	14	4,8	Albuminurie_0 A2 (30-300 mg/gKreatinin)	44	15,0
Fos-Amprenavir_1	3	1,0	Albuminurie_1 2 (30-300 mg/gKreatinin)	47	16,0
Lopinavir_0	33	11,2	Albuminurie_0 A3 (> 300 mg/gKreatinin)	0	0,0
Lopinavir_1	12	4,1	Albuminurie_1 A3 (> 300 mg/gKreatinin)	2	0,7
Lopinavir abgesetzt	21	7,1	Progress Albuminurie (absolut)	110	37,4
Lopinavir neu angesetzt	0	0,0	Progress Albuminurie (Stadien)	23	7,8
Darunavir_0	25	8,5	Tubuläre Proteinurie_0	121	41,2
Darunvir_1	38	12,9	Tubuläre Proteinurie_1	79	28,9
Darunavir neu angesetzt	18	6,1	Marker für chronische Nierenerkrankung	53	18,0
Darunavir abgesetzt	5	1,7	Neue Marker für chronische Nierenerkrankung	33	11,2
Nelfinavir_0	0	0,0			

Tabelle 6: Kohorte 1: Übersicht über die kategorialen Variablen zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

Variablen	Mittelwert	Median	Standardabweichung	IQR
Follow-up Zeitraum	4,63	4,60	0,22	4,5 - 4,7
Alter_0	47,11	45,50	11,08	39,3 - 53,4
Alter_1	51,74	50,16	11,08	43,9 - 58,0
HIV-spezifische Daten				
HIV-Dauer_0	10,81	10,25	7,60	3,6 - 17,3
HIV-Dauer_1	15,44	15,00	7,61	8,0 - 22,0
CD4Zellzahl_0	539,09	545,00	249,17	353,0 - 694,0
CD4-Nadir_0	223,12	195,50	178,41	83,0 - 319,0
CD4-Zellzahl_1	647,89	627,50	270,34	484,0 - 811
CD4-Nadir_1	206,90	190,00	160,39	79,8 - 286,8
Komorbiditäten				
BMI_0	24,56	23,88	3,92	22,0 - 26,8
BMI_1	22,05	21,75	3,69	19,6 - 24,4
Verlauf BMI	-2,51	-2,41	2,33	-3,90 - -1,16
HbA1c_0	5,85	5,70	0,62	5,5 - 6,1
HbA1c_1	5,27	5,30	0,57	4,9 - 5,5
MAD_0	97,59	100,00	12,22	90,0 - 110,0
MAD_1	101,03	102,00	15,34	92,0 - 109,0

Variablen	Mittelwert	Median	Standardabweichung	IQR
<i>Nierenparameter</i>				
Kreatinin (S)_0	0,81	0,80	0,19	0,7 - 0,90
Kreatinin (S)_1	0,96	1,00	0,20	0,8 - 1,1
α_1 -Mikroglobulin /Kreatinin_1 (U)	15,48	7,00	15,44	7,0 - 19,3
IgG/Kreatinin (U)_1	9,86	6,00	18,11	4,0 - 7,83
Cystatin C (S)_1	0,96	0,93	0,22	0,83 - 1,06
eGFR nach CKD EPI_0	104,37	104,30	18,70	92,7 - 115,3
eGFR nach CKD EPI_1	87,99	88,00	18,85	74,6 - 101,2
Verlauf eGFR	-16,38	-15,39	13,99	-25,2 - -8,1
Proteinurie_0	125,69	104,50	78,17	72,0 - 150,3
Proteinurie_1	116,13	86,35	94,68	65,9 - 127,8
Verlauf Proteinurie	-9,57	-10,40	87,48	-44,3 - -16,3
Albuminurie_0	21,65	10,00	34,38	10,0 - 15,25
Albuminurie_1	25,24	10,00	53,46	10,0 - 18,4
Verlauf Albuminurie	3,59	0,00	42,52	-3,53 - 4,05
Tubuläre Proteinurie_0	142,52	130,00	40,22	112,50-161,00
Tubuläre Proteinurie_1	121,33	101,00	87,52	72,85-133,00
Verlauf tubuläre Proteinurie	-21,19	-31,40	79,29	-62,00-5,00
<i>Elektrolyte im Urin</i>				
Natrium/Kreatinin (U)_0	60,42	50,00	34,01	41,0 - 70,8
Natrium/Kreatinin (U)_1	125,67	107,00	75,23	74,4 - 163,3
Kalium/Kreatinin (U)_0	62,69	55,00	35,19	40,0 - 76,3
Kalium/Kreatinin (U)_1	54,89	47,25	30,23	32,9 - 70,7
Harnstoff (U)_0	684,78	681,00	352,36	388,8 - 945,3
Harnstoff (U)	30,03	14,65	103,29	8,7 - 20,2
Harnsäure/Kreatinin (U)_0	x	X	x	x
Harnsäure/Kreatinin (U)_1	430,18	411,00	138,71	333,8 - 514,5
Phosphat/Kreatinin (U)_0	480,60	468,50	228,68	314,5 - 604,8
Phosphat/Kreatinin (U)_1	470,50	426,00	219,16	318,8 - 585,8
Glucose (U)_0	13,52	6,00	56,09	3,0 - 9,0
Glucose (U)_1	14,42	6,20	71,08	3,4 - 9,13

Tabelle 7: Kohorte 1: Übersicht über die kontinuierlichen Variablen zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1.

IV.3 Univariate Analyse: Vergleich von zwei Gruppen

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob eine mittelgradige Proteinurie zwischen 100 bis 500 mg Eiweiß/mg Kreatinin ein Risikofaktor für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung ist. Daher wurden für die weitere Analyse nur die Patienten eingeschlossen, die zum Untersuchungszeitpunkt 0 keine Marker einer chronischen Nierenerkrankung aufwiesen, also eine GFR von über 60 ml/min/1,73m², eine Albuminurie von weniger als 30 mg/g Kreatinin und eine Phosphaturie von unter 1000mg/g Kreatinin. Dadurch erhält man eine Kohorte von 241 Patienten (Kohorte 2). Diese werden anhand der Proteinurie zum Zeitpunkt 0 in zwei Gruppen geteilt, sodass sich in der Gruppe A (mit einer Proteinurie von unter 100 mg/g Kreatinin) 126 (52,3 %) und in Gruppe B (mit einer mittelgradigen Proteinurie von 100 bis 500 mg/dl) 115 (47,7 %) Patienten befinden.

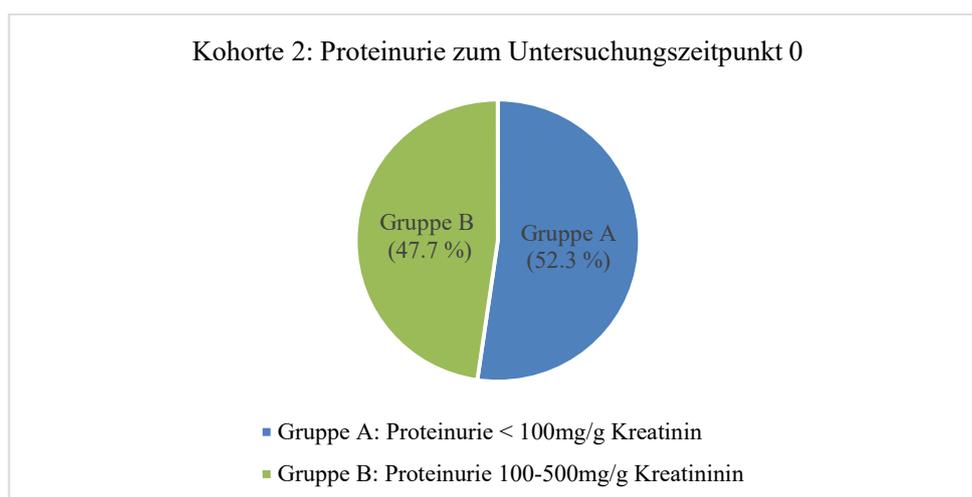


Abbildung 21: Kohorte 2: Gruppe A (126 Patienten (52,3%) mit einer Proteinurie von unter 100 mg/g Kreatinin) und Gruppe B (115 (47,7 %) Patienten mit einer Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin).

In beiden Gruppen sind vor allem männliche Patienten vertreten: 99 (78,6 %) in Gruppe A und 87 (75,7 %) in Gruppe B. Der Anteil an kaukasischen Patienten beträgt in Gruppe A mit 95 Patienten 75,4 % und in Gruppe B mit 99 Patienten 86,1 %.

Gruppe B ist mit einem medianen Alter von 50,5 Jahren signifikant älter als Gruppe A (48,0 Jahre, $p = 0,001$). Die Dauer der HIV-Erkrankung ist entsprechend in Gruppe B auch länger als in Gruppe A: 13,0 Jahre im Median im Vergleich zu 16,0 Jahren im Median ($p = 0,012$).

Die mediane aktuelle CD4-Zellzahl ist zum Untersuchungszeitpunkt 1 mit 643,5 Zellen/ μ l in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe B (616 Zellen/ μ l, $p = 0,028$). Die CD4-Nadirwerte sind in Gruppe B zu beiden Untersuchungszeitpunkten niedriger als in Gruppe A (173 Zellen/ μ l zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 170 Zellen/ μ l zum Untersuchungszeitpunkt 1 in Gruppe B. Im Vergleich dazu 232 Zellen/ μ l zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 202,5 Zellen/ μ l zum Untersuchungszeitpunkt 1 in Gruppe A, $p = 0,009$ bzw. $0,015$). Passend dazu befinden sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten in Gruppe B signifikant weniger Patienten im CDC-Stadium 1, welches Nadirwerte von über 500 CD4-Zellen/ μ l bedeutet: Zum Untersuchungszeitpunkt 0 befinden sich 4 (3,5 %) Patienten aus Gruppe B im CDC-Stadium 1, in Gruppe A dagegen sind es 14 (11,1 %) Patienten, $p = 0,024$. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 sind es 11 (8,7 %) in Gruppe A und 3 (2,6 %) in Gruppe B, $p = 0,042$). Der Progress der HIV-Erkrankung verläuft in beiden Gruppen annähernd gleich (18 (14,3 %) Patienten in Gruppe A und 15 (13,0 %) Patienten in Gruppe B, $p = 0,779$). 1 Patient aus Gruppe A erreicht erstmals das Stadium AIDS, in Gruppe B tritt dies bei keinem Patienten auf. Die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze war in beiden Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten gleich.

Hinsichtlich der antiretroviralen Therapie war die Einnahme von Tenofovir-DF zum Zeitpunkt 0 in der Gruppe B signifikant erhöht (63 (50 %) Patienten in Gruppe A und 76 (66,1 %) Patienten in Gruppe B, $p = 0,012$). Auffallend ist, dass in der Gruppe B bei 15 (13,0 %) Patienten Tenofovir-DF abgesetzt wurde, in der Gruppe A waren es dagegen nur 7 (5,6 %), $p = 0,044$ und RR 2,3. In Gruppe A wurde dafür auch häufiger Tenofovir-DF in das Therapieregime hinzugefügt: 22 (17,5 %) im Vergleich dazu 8 (7,0 %) in Gruppe B, $p = 0,014$.

In der gesamten Kohorte 1 nehmen zum Untersuchungszeitpunkt 0 50 (17 %) Patienten und zum Untersuchungszeitpunkt 1 72 (24,5 %) Patienten Nevirapin ein. Mit dem Ausschluss der Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt 0 Marker für eine chronische Nierenerkrankung aufwiesen, wurden auch alle Patienten entfernt, die Nevirapin einnehmen.

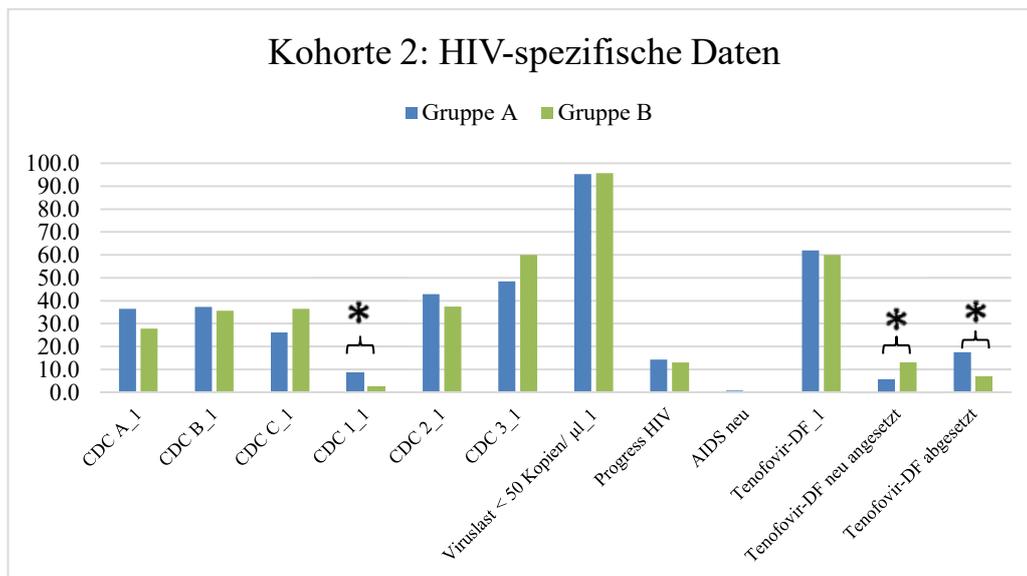


Abbildung 22: Kohorte 2: Vergleich HIV-spezifischer Daten zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 1 (Signifikante p-Werte (<0,05) sind mit einem * gekennzeichnet).

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 lag der BMI in Gruppe A mit 24,61 kg/m² über dem in Gruppe B (23,45 kg/m², p = 0,022). Bei der erneuten Analyse zum Untersuchungszeitpunkt 1 war der BMI in beiden Gruppen niedriger, signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen gab es aber keine mehr: BMI Gruppe A 22,46 kg/m², BMI Gruppe B 21,22 kg/m², (p = 0,144).

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 befinden sich in Gruppe B mit 48 (41,7 %) Patienten signifikant mehr Raucher als in Gruppe A (37 (29,4 %), p = 0,045). Zum Untersuchungszeitpunkt 1 liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor. Auch Komorbiditäten wie Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hepatitis lieferten keine signifikanten Unterschiede. Auch bezüglich der Einnahme antihypertensiver Medikamente zeigen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen. Doch ist der mittlere arterielle Druck in Gruppe A mit einem Median von 100 mmHg niedriger als in Gruppe B (102 mmHg im Median, p = 0,031).

Bei der Analyse der Hepatitis-Daten zeigt sich, dass in Gruppe B signifikant häufiger HCV-RNA und HCV-Antikörper zum Untersuchungszeitpunkt 1 messbar sind. In Gruppe A wurde bei 11 (8,7 %) und in Gruppe B bei 22 (19,1 %) Patienten HCV-RNA im Blut nachgewiesen (p = 0,045). Die HCV-Antikörper sind in Gruppe A bei 1 (0,8 %) und in Gruppe B bei 9 (5,8 %) der Patienten positiv (p = 0,008).

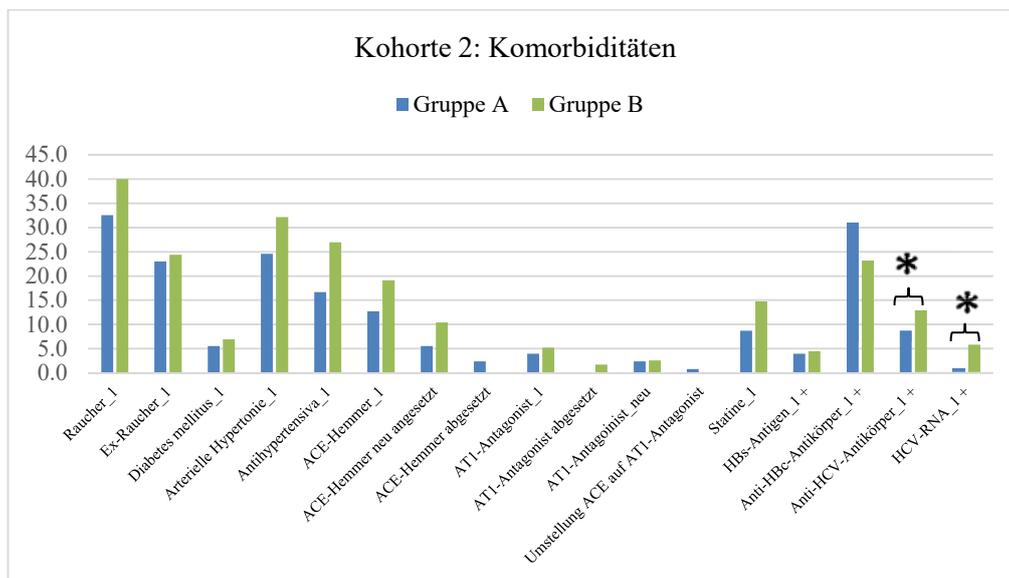


Abbildung 23: Kohorte 2: Vergleichende Analyse der Komorbiditäten zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 1. (Signifikante p-Werte (<0,05) sind mit einem * gekennzeichnet).

Vergleicht man die Nierenfunktion zwischen beiden Gruppen, ergeben sich sowohl zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1 keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Serum-Kreatinin und Elektrolytausscheidung.

Bei der aktuellen Datenerhebung wurden zudem Cystatin C-Werte im Serum, sowie α_1 -Mikroglobulin und IgG im Urin dokumentiert. Die medianen Werte sind auch hier in der Gruppe B signifikant höher: α_1 -Mikroglobulin liegt bei 7,0 mg/dl für Gruppe A und bei 13,4 mg/dl für Gruppe B ($p < 0,001$), IgG bei 4,9 mg/g Kreatinin in Gruppe A und bei 6,0 mg/g Kreatinin in Gruppe B ($p = 0,003$) sowie Cystatin C in Gruppe A bei 0,88 mg/dl und 0,96 mg/dl in Gruppe B ($p = 0,002$).

Kodiert man die Variablen in normwertig und erhöht, so werden in Gruppe B die Normwerte für Cystatin C und α_1 -Mikroglobulin signifikant häufiger überschritten: $p < 0,001$ für α_1 -Mikroglobulin und $p = 0,019$ für Cystatin C. Das Risiko für eine pathologische α_1 -Mikroglobulin-Erhöhung ist dabei für Gruppe B viermal so hoch wie unter den Patienten der Gruppe A (RR 3,12). Bei Cystatin C liegt das relative Risiko bei 1,95. Dies gilt ebenso für die Variable IgG/Kreatinin (RR 1,91).

Die mediane eGFR ist zum Untersuchungszeitpunkt 0 als auch 1 in Gruppe B signifikant niedriger: 106,67 ml/min/1,73m² für Gruppe A und 104,91 ml/min/1,73m² für Gruppe B zum Untersuchungszeitpunkt 0 ($p = 0,049$). Zum Untersuchungszeitpunkt 1 liegt die mediane

eGFR in Gruppe A bei 91,06 ml/min/1,73m² und in Gruppe B bei 83,56 ml/min/1,73m². (p = 0,006). Somit verschlechtert sich die mediane eGFR in beiden Gruppen: In Gruppe A um 15,28 ml/min/1,73m² und in Gruppe B um 18,24 ml/min/1,73m². Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist aber mit einem p-Wert von 0,195 nicht signifikant.

Die Einteilung in Stadien gemäß KDIGO liefern nur zum Untersuchungszeitpunkt 1 Signifikanzunterschiede: Hier befinden sich 70 (55,6 %) der Patienten aus Gruppe A im Stadium G1, weisen also eine normale eGFR auf. In Gruppe B dagegen sind es nur 42 (36,5 %) der Patienten (p = 0,003). Dementsprechend weisen 9 (7,8 %) der Patienten aus Gruppe B eine eingeschränkte eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² (Stadium 3a nach KDIGO) auf. Aus Gruppe A ist dies nur für einen Patienten (0,8 %) der Fall (p = 0,008). Dabei kommt es im Verlauf in Gruppe B signifikant häufiger zu einer Verschlechterung in ein höheres Stadium: 57 (49,6 %) Fälle im Vergleich zu 45 (35,7 %) Fällen in Gruppe A, p = 0,030.

Die Proteinurie ist zu beiden Untersuchungszeitpunkten in Gruppe B höher: Die mediane Proteinurie liegt in Gruppe A bei 70,0 mg/g Kreatinin und bei 130,0 mg/g Kreatinin in Gruppe B zum Untersuchungszeitpunkt 0 (p <0,001) sowie bei 70,6 mg/g Kreatinin in Gruppe A und 102,0 mg/g Kreatinin in Gruppe B zum Untersuchungszeitpunkt 1 (p <0,001). Auffällig erscheint, dass sich die Werte in Gruppe B im Median um 31,4 mg/g Kreatinin verbessert, während sich die mediane Eiweißausscheidung in Gruppe A nicht verändert (p <0,001). Insgesamt haben jedoch weiterhin signifikant mehr Patienten in der Gruppe B1 eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin: 60 (52,2 %) im Vergleich zu 31 (24,6 %) in Gruppe A (p <0,001). Nur ein Patient aus Gruppe B1 erreicht eine Proteinurie von mehr als 500 mg/g Kreatinin (0,9 %). Interessanterweise ist die Proteinurie in Gruppe A signifikant häufiger progredient. Dies gilt für die absoluten Werte (67 (53,2 %) in Gruppe A und 33 (28,7 %) in Gruppe B, p <0,001) und die Einteilung in Stadien (31 (24,6 %) in Gruppe A und 2 (1,7 %) in Gruppe B, <0,001).

Die absoluten Albuminuriewerte sind zu beiden Untersuchungszeitpunkten in Gruppe B signifikant erhöht (jeweils p <0,001), wobei sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Verlaufs der Albuminurie ergeben. Dies gilt jedoch nicht für die Betrachtung der Albuminurie in Stadien nach KDIGO: Zum Untersuchungszeitpunkt 1 finden sich deutlich mehr Patienten (120 (95,2 %) mit einer Albuminurie von kleiner als 30 mg/g Kreatinin aus Gruppe A; Im Vergleich dazu 100 (87,0 %) Patienten aus Gruppe B, (p = 0,023). Im Stadium

A2 nach KDIGO, also mit einer pathologischen Albuminurie von 30-300 mg/g Kreatinin, befinden sich mit 15 (13,0 %) signifikant mehr Patienten aus Gruppe B, $p = 0,023$). Hier kommt es signifikant häufiger in Gruppe B zu einem Progress in ein schlechteres Stadium: 15 (13,0 %) in Gruppe B im Vergleich zu 6 (4,8 %) in Gruppe A, $p = 0,023$.

Nach einem Follow-up von 48 Monaten treten bei Gruppe B auch signifikant häufiger Marker für eine chronische Nierenerkrankung neu auf: 24 (20,9 %) Patienten im Vergleich zu 9 (7,1 %), ($p = 0,002$, RR 2,92).

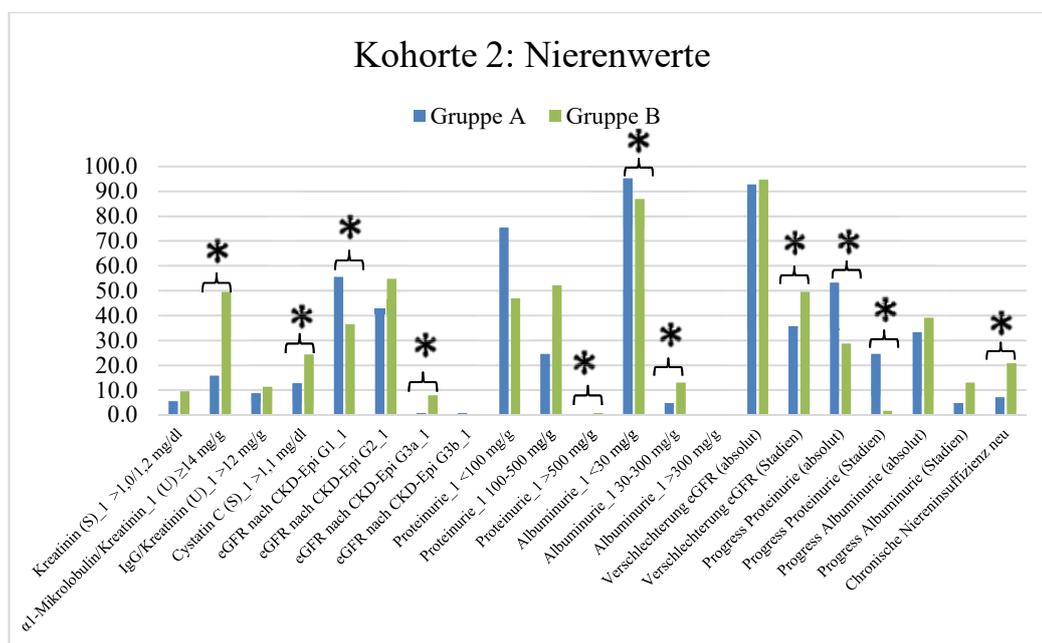


Abbildung 24: Kohorte 2: Vergleich der Nierenfunktion zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 1: Kreatinin, Cystatin C, α_1 -Mikroglobulin, IgG/Kreatinin, Proteinurie, Albuminurie und eGFR. Signifikante p-Werte ($<0,05$) sind mit einem * gekennzeichnet.

Auch diese Ergebnisse wurden nochmal in einer Tabelle zusammengefasst:

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
Demografische Daten								
weiblich	27	21,4	28	24,3	0,590	1,136	0,714	1,808
männlich	99	78,6	87	75,7	0,646	0,963	0,839	1,105

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
kaukasisch	95	75,4	99	86,1	0,036	1,142	1,009	1,292
afroamerikanisch	19	15,1	10	8,7	x	x	x	x
asiatisch	11	8,7	3	2,6	x	x	x	x
lateinamerikanisch	1	0,8	3	2,6	x	x	x	x
<i>Herkunftsland</i>								
Deutschland	75	59,5	82	71,3	0,055	1,198	0,996	1,441
Thailand	2	1,6	4	3,5	x	x	x	x
Kenia	4	3,2	4	3,5	x	x	x	x
Italien	9	7,1	4	3,5	x	x	x	x
Togo	4	3,2	3	2,6	x	x	x	x
Türkei	3	2,4	2	1,7	x	x	x	x
Marokko	3	2,4	1	0,9	x	x	x	x
andere	26	20,6	15	13,0	x	x	x	
<i>HIV-spezifische Daten</i>								
Erwerbsland								
Deutschland	87	69,0	83	72,2	0,595	1,045	0,888	1,230
Thailand	13	10,3	5	4,3	x	x	x	x
Kenia	3	2,4	3	2,6	x	x	x	x
Togo	2	1,6	3	2,6	x	x	x	x
Marokko	3	2,4	1	0,9	x	x	x	x
Südafrika	2	1,6	1	0,9	x	x	x	x
Spanien	0	0,0	3	2,6	x	x	x	X
Nigeria	2	1,6	0	0,0	x	x	x	X
andere	14	11,1	16	13,9	x	x	x	x
<i>Übertragungsweg</i>								
MSM	61	48,4	59	51,3	0,965	1,006	0,775	1,305
heterosexuelle Kontakte	31	24,6	29	25,2	0,912	1,025	0,661	1,589
Herkunft aus Endemiegebiet	25	19,8	17	14,8	0,301	0,745	0,425	1,307
i.v. Drogengebrauch	4	3,2	7	6,1	x	x	x	x

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI		
	N	%	N	%					
Hämophilie	1	0,8	3	2,6	x	x	x	x	
Blutprodukte	1	0,8	1	0,9	x	x	x	x	
berufliche Exposition	2	1,6	1	0,9	x	x	x	x	
Prä-/perinatal	1	0,8	0	0,0	x	x	x	x	
unbekannt	0	0,0	1	0,9	x	x	x	x	
CDC-A_0	58	46,0	4	3,5	0,102	0,775	0,568	1,056	
CDC-A_1	46	36,5	32	27,8	0,150	0,762	0,525	1,108	
CDC-B_0	37	29,4	37	32,2	0,637	1,096	0,750	1,601	
CDC-B_1	47	37,3	41	35,7	0,791	0,956	0,684	1,335	
CDC-C_0	31	24,6	37	32,2	0,192	1,308	0,872	1,960	
CDC-C_1	33	26,2	42	36,5	0,084	1,394	0,954	2,038	
CDC-1_0 (Nadir ≥ 500/µl)	14	11,1	4	3,5	0,024	0,313	0,106	0,924	
CDC- 1_1(Nadir ≥ 500/µl)	11	8,7	3	2,6	0,042	0,299	0,085	1,044	
CDC-2_0 (Nadir 200-499/µl)	55	43,7	47	40,9	0,662	0,936	0,696	1,259	
CDC-2_1(Nadir 200-499/µl)	54	42,9	43	37,4	0,387	0,872	0,639	1,190	
CDC-3_0 (Nadir < 200/µl)	57	45,2	64	55,7	0,106	1,230	0,956	1,583	
CDC-3_1(Nadir < 200/µl)	61	48,4	69	60,0	0,071	1,239	0,981	1,566	
Viruslast < 50 Kopien/µl_0	100	79,4	99	86,1	0,169	1,085	0,966	1,217	
Viruslast < 50 Kopien/µl_1	120	95,2	110	95,7	0,878	1,004	0,950	1,061	
Progress HIV	18	14,3	15	13,0	0,779	0,913	0,483	1,726	
AIDS neu	1	0,8	0	0,0	0,106	5,478	0,650	46,196	
<i>Antiretrovirale Therapie</i>									
Tenofovir-DF_0	63	50,0	76	66,1	0,012	1,322	1,063	1,644	
Tenofovir-DF_1	78	61,9	69	60,0	0,762	0,969	0,792	1,187	
Tenofovir-DF neu angesetzt	22	17,5	8	7,0	0,014	0,398	0,185	0,859	
Tenofovir-DF abgesetzt	7	5,6	15	13,0	0,044	2,348	0,993	5,553	
Lamivudin_0	36	28,6	27	23,5	0,369	0,822	0,534	1,264	
Lamivudin_1	40	31,7	27	23,5	0,152	0,740	0,487	1,123	
Abacavir_0	32	25,4	27	23,5	0,729	0,924	0,592	1,443	
Abacavir_1	40	31,7	25	21,7	0,080	0,685	0,445	1,054	

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
Azidothymidin_0	8	6,3	11	9,6	0,355	1,507	0,628	3,614
Azidothymidin_1	2	1,6	2	1,7	1,000	1,096	0,157	7,652
Stavudin_0	1	0,8	0	0,0	1,000	x	x	X
Stavudin1	1	0,8	0	0,0	1,000	x	x	X
Ddanosin_0	1	0,8	3	2,6	0,350	3,287	0,347	31,155
Didanosin_1	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Emtricitabin_0	58	46,0	63	54,8	0,175	1,190	0,925	1,531
Emtricitabin_1	73	57,9	64	55,7	0,721	1,041	0,835	1,298
Efavirenz_0	31	24,6	32	27,8	0,570	1,131	0,740	1,729
Eefavirenz_1	15	11,9	21	18,3	0,167	1,534	0,831	2,830
Nevirapin_0	15	11,9	24	20,9	0,059	1,753	0,968	3,174
Neviraopin_1	24	19,0	29	25,2	0,248	1,324	0,821	2,136
Etravirin_0	1	0,8	2	1,7	0,607	2,191	0,201	23,846
Etravirin_1	1	0,8	3	2,6	0,271	3,287	0,347	31,155
Rilpivirin_0	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Rilpivirin_1	8	6,3	7	6,1	0,933	0,959	0,359	2,560
Atazanvir_0	15	11,9	20	17,4	0,227	1,461	0,786	2,715
Atazanvir_1	13	10,3	8	7,0	0,355	0,674	0,290	1,568
Atazanvir neu angesetzt	5	4,0	1	0,9	0,216	0,219	0,026	1,848
Atazanvir abgesetzt	7	5,6	13	11,3	0,106	2,035	0,841	4,922
Fos-Amprenavir_0	7	5,6	6	5,2	0,908	0,939	0,325	2,713
Fos-Amprenavir_1	3	2,4	0	0,0	0,248	x	x	X
Lopinavir_0	13	10,3	14	12,2	0,648	1,180	0,579	2,403
Lopinavir_1	5	4,0		0,0	1,000	x	x	X
Lopinavir abgesetzt	8	6,3	10	8,7	0,489	1,370	0,560	3,351
Lopinavir neu angesetzt	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Darunavir_0	11	8,7	10	8,7	0,992	0,996	0,439	2,257
Darunvir_1	13	10,3	17	14,8	0,294	1,433	0,728	2,818
Darunavir neu angesetzt	6	4,8	6	5,2	0,325	1,643	0,604	4,475
Darunavir abgesetzt	1	0,8	1	0,9	0,271	3,287	0,347	31,155

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
Nelfinavir_0	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Nelfinavir_1	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Idinavir_0:x	x	x	x	x	x	x	x	X
Idinavir_1	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Saquinavir_0	3	2,4	2	1,7	1,000	0,730	0,124	4,294
Saquinavir_1	1	0,8	0	0,0	1,000	x	x	X
Tipranavir_0	0	0,0	1	0,9	0,477	x	x	X
Tipranavir_1	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Ritonavir_0	42	33,3	47	40,9	0,226	1,226	0,881	1,706
Ritonavir_1	29	23,0	24	20,9	0,688	0,907	0,562	1,463
Cobicistat_0	x	x	x	x	x	x	x	X
Cobicistat_1	3	2,4	8	7,0	0,089	2,922	0,794	10,749
Enfuvirtid_0	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Enfuvirtid_1	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Maraviroc_0	3	2,4	4	3,5	0,712	1,461	0,334	6,388
Maraviroc_1	2	1,6	5	4,3	0,202	2,739	0,542	13,844
Raltegravir_0	13	10,3	19	16,5	0,156	0,774	0,561	1,067
Raltegravir_1	24	19,0	26	22,6	0,496	1,187	0,724	1,945
Dolutegravir_0	x	x	x	x	x	x	x	X
Dolutegravir_1	17	13,5	14	12,2	0,760	0,902	0,466	1,747
Elvitegravir_0	x	x	x	x	x	x	x	X
Elvitegravir_1	6	4,8	0	0,0	0,978	0,913	0,286	2,911
Komorbiditäten								
Raucher_0	37	29,4	48	41,7	0,045	1,421	1,005	2,010
Raucher_1	41	32,5	46	40,0	0,228	1,229	0,878	1,721
Ex-Raucher_0	31	24,6	26	22,6	0,716	0,919	0,583	1,450
Ex-Raucher_1	29	23,0	28	24,3	0,808	1,058	0,672	1,665
Diabetes mellitus_0	5	4,0	7	6,1	0,450	1,534	0,501	4,699
Diabetes mellitus_1	7	5,6	8	7,0	0,653	1,252	0,469	3,344
Arterielle Hypertonie_0	23	18,3	26	22,6	0,401	1,239	0,751	2,044
Arterielle Hypertonie_1	31	24,6	37	32,2	0,192	1,308	0,872	1,960

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
Einnahme Antihypertensiva_0	18	14,3	23	20,0	0,238	1,400	0,798	2,457
Einnahme Antihypertensiva_1	21	16,7	31	27,0	0,052	1,617	0,988	2,648
Einnahme ACE-Hemmer_0	13	10,3	12	10,4	0,976	1,011	0,481	2,126
Einnahme ACE-Hemmer_1	16	12,7	22	19,1	0,171	1,507	0,833	2,724
ACE-Hemmer neu angesetzt	7	5,6	12	10,4	0,160	1,878	0,766	4,607
ACE-Hemmer abgesetzt	3	2,4	0	0,0	0,248	x	x	X
Einnahme AT1-Antagonist_0	2	1,6	5	4,3	0,263	2,739	0,542	13,844
Einnahme AT1-Antagonist_1	5	4,0	6	5,2	0,643	1,315	0,412	4,192
AT1-Antagonist neu angesetzt	3	2,4	3	2,6	1,000	1,096	0,226	5,320
AT1-Antagonist abgesetzt	0	0,0	2	1,7	0,137	x	x	X
Umstellung ACE auf AT1-Antagonisten	1	0,8	0	0,0	0,607	2,191	0,201	23,846
Einnahme Statine_0	11	8,7	14	12,2	0,381	1,394	0,660	2,947
Einnahme Statine_1	11	8,7	17	14,8	0,143	1,693	0,828	3,462
Hepatitis								
HBs-Antigen_0 +	5	4,0	7	4,5	0,450	1,047	0,713	1,537
HBs-Antigen_1 +	5	4,0	7	4,5	0,450	0,652	0,213	1,997
Anti-HBc-Antikörper_0 +	39	31,0	34	21,9	0,815	1,047	0,713	1,537
Anti-HBc-Antikörper_1 +	39	31,0	36	23,2	0,953	0,989	0,679	1,440
Anti-HCV-Antikörper_0 +	11	8,7	17	11,0	0,143	0,591	0,289	1,207
Anti-HCV-Antikörper_1 +	11	8,7	20	12,9	0,045	0,502	0,252	1,002
HCV-RNA_0 +	3	2,4	8	5,2	0,089	0,342	0,093	1,259
HCV-RNA_1 +	1	0,8	9	5,8	0,008	0,101	0,013	0,788
Nierenparameter								
Kreatinin (S)_0 > 1,0/1,2 mg/dl	1	0,8	0	0,0	1,000	x	x	X
Kreatinin (S)_1 > 1,0/1,2 mg/dl	7	5,6	11	9,6	0,237	1,722	0,691	4,291
α_1 -Mikroglobulin/Kreatinin_1 (U) ≥ 14 mg/dl	20	15,9	57	49,6	0,000	3,123	2,007	4,859
IgG/Krea (U)_1 >12 mg/dl	11	8,7	13	11,3	0,505	1,295	0,604	2,775
Cystatin C (S)_1 >1,1 mg/dl	16	12,7	28	24,3	0,019	1,917	1,095	3,356
eGFR G1_0 (≥ 90 ml/min/1,73m ²)	111	88,1	93	80,9	0,120	0,918	0,823	1,024

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
eGFR G1_1 (≥ 90 ml/min/1,73m²)	70	55,6	42	36,5	0,003	0,657	0,493	0,876
eGFR G2_0 (60-89 ml/min/1,73m ²)	15	11,9	22	19,1	0,120	1,607	0,877	2,945
eGFR G2_1 (60-89 ml/min/1,73m ²)	54	42,9	63	54,8	0,064	1,278	0,984	1,660
eGFR G3a_0 (45-59 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
eGFR G3a_1 (45-59 ml/min/1,73m²)	1	0,8	9	7,8	0,008	9,861	1,269	76,634
eGFR G3b_0 (30-44 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
eGFR G3b_1 (30-44 ml/min/1,73m ²)	1	0,8	0	0,0	0,338	x	x	X
eGFR G4_0 (15-29 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
eGFR G4_1 (15-29 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
eGFR G5_0 (< 15 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
eGFR G5_1 (< 15 ml/min/1,73m ²)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Verschlechterung eGFR (absolut)	117	92,9	109	94,8	0,537	1,021	0,957	1,089
Verschlechterung eGFR (Stadien)	45	35,7	57	49,6	0,030	1,388	1,030	1,870
Proteinurie_0 < 100 mg/gKreatinin	126	100,0	0	0,0	x	x	x	X
Proteinurie_1 < 100 mg/gKreatinin	95	75,4	54	47,0	0,000	0,623	0,501	0,775
Proteinurie_0 100-500 mg/gKreatinin	0	0,0	115	100,0	x	x	x	X
Proteinurie_1 100-500 mg/gKreatinin	31	24,6	60	52,2	0,000	2,121	1,491	3,016
Proteinurie_0 >500 mg/gKreatinin	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Proteinurie_1 >500 mg/gKreatinin	0	0,0	1	0,9	0,477	x	x	X
Progress Proteinurie (absolut)	67	53,2	33	28,7	0,000	0,540	0,387	0,752
Progress Proteinurie (Stadien)	31	24,6	2	1,7	0,000	0,071	0,017	0,289
Albuminurie_0 A1(< 30 mg/gKreatinin)	126	100,0	115	100,0	x	x	x	X
Albuminurie_1 A1 (< 30 mg/gKreatinin)	120	95,2	100	87,0	0,023	0,913	0,842	0,990
Albuminurie_0 A2 (30-300 mg/gKreatinin)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Albuminurie_1 A2 (30-300 mg/gKreatinin)	6	4,8	15	13,0	0,023	2,739	1,100	6,821
Albuminurie_0 A3 (> 300 mg/gKreatinin)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Albuminurie_1 A3 (> 300 mg/gKreatinin)	0	0,0	0	0,0	x	x	x	X
Progress Albuminurie (absolut)	42	33,3	45	39,1	0,349	1,174	0,839	1,643

Variablen	Gruppe A: Proteinurie <100mg/g Kreatinin (N=126)		Gruppe B: Proteinurie 100-500mg/g Kreatinin (N=115)		p-Wert	RR	95%KI	
	N	%	N	%				
Progress Albuminurie (Stadien)	6	4,8	15	13,0	0,023	2,739	1,100	6,821
Neue Marker für chronische Nierenerkrankung	9	7,1	24	20,9	0,002	2,922	1,418	6,022

Tabelle 8: Kohorte 2: Übersicht über die kategorialen Variablen: Vergleich Gruppe A (Proteinurie <100mg/g Kreatinin) und Gruppe B (100-500mg/g Kreatinin) zum Untersuchungszeitpunkt 0.

Variablen	Gruppe A Proteinurie <100 mg/g Kreatinin (N=126)					Gruppe B Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin (N=115)					P
	Mittelwert	SE	Median	IQR		Mittelwert	SE	Median	IQR		
Follow-up Zeitraum	4,63	0,21	4,60	4,50	4,69	4,61	0,22	4,58	4,51	4,68	0,776
Alter_0	43,60	9,78	43,56	36,86	48,85	48,31	10,98	45,82	40,40	56,24	0,001
Alter_1	48,22	9,79	48,01	41,47	53,60	52,91	10,99	50,48	44,84	60,69	0,001
<i>HIV-spezifische Daten</i>											
HIV-Dauer_0	8,94	6,64	8,01	3,25	14,46	11,59	7,89	11,32	4,59	17,51	0,010
HIV-Dauer_1	13,57	6,65	13,0	8,00	19,00	16,19	7,91	16,00	9,00	22,00	0,012
CD4Zellzahl_0	558,26	243,83	558,0	365,0	697,50	503,70	246,51	506,00	309,0	709,0	0,132
CD4-Nadir_0	261,55	207,74	232,0	111,5	362,50	189,47	147,95	173,00	59,00	272,00	0,009
CD4-Zellzahl_1	694,75	284,31	643,5	517,5	843,75	598,93	251,60	616,00	408,0	746,00	0,028
CD4-Nadir_1	238,70	183,45	202,5	102,0	324,50	178,92	135,52	170,00	59,00	250,00	0,015
<i>Komorbiditäten</i>											
BMI_0	24,97	3,76	24,61	22,21	27,69	24,16	3,93	23,45	22,05	25,56	0,022
BMI_1	22,33	3,66	22,46	19,52	24,71	21,82	3,74	21,22	19,75	24,26	0,144
ΔBMI	-2,63	2,38	-2,70	-4,21	-1,20	-2,33	2,39	-2,19	-3,33	-1,13	0,125
HbA1c_0	5,71	0,53	5,60	5,43	5,80	5,78	0,50	5,65	5,40	6,00	0,586
HbA1c_1	5,24	0,49	5,30	5,00	5,50	5,26	0,60	5,30	4,90	5,45	0,560
MAD_0	96,13	12,86	95,00	90,00	100,00	97,28	11,07	100,00	90,00	110,00	0,336
MAD_1	98,76	15,30	100,00	90,00	107,00	103,10	14,11	102,00	94,00	110,00	0,031
<i>Nierenspezifische Daten</i>											
Kreatinin_0	0,81	0,16	0,80	0,70	0,90	0,79	0,17	0,80	0,70	0,90	0,189
Kreatinin_1	0,95	0,19	1,00	0,80	1,10	0,97	0,20	1,00	0,80	1,10	0,528

IV.4. Multivariate Regressionsanalyse

IV.4.a Modifizierte Poisson-Regression

Abschließend wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren zu identifizieren und für Confounding zu korrigieren. Abschließend wurde noch auf mögliche Interaktionen getestet. Da das primär verwendete log-binominale Regressionsmodell zur Abschätzung des adjustierten relativen Risikos nicht konvergiert, wurde eine modifizierte Poisson-Regression durchgeführt [102].

Ziel der Studie ist es, die Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei Patienten mit HIV-Infektion für die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens zu untersuchen. Daher wurden die 241 Patienten eingeschlossen, die zum Untersuchungszeitpunkt 0 keine Kriterien einer chronischen Niereninsuffizienz aufwiesen. Als Endpunkt wurde das Neuauftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung, also eine eGFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, eine Albuminurie größer als 30 mg/dl , oder eine Phosphaturie über $1000 \text{ mg/g Kreatinin}$ zum Untersuchungszeitpunkt 1 festgelegt. Dabei wurden die Variablen ausgewählt, für die signifikante Ergebnisse im Rahmen der univariaten Analyse vorlagen oder aus der Literatur als potentielle Risikofaktoren bekannt sind. Folgende Kovariablen wurden nach Überprüfung auf Multikollinearität in das Modell eingefügt. Das Prinzip wurde bereits in Abschnitt III.4 ausführlich erläutert.

1. Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin_0
2. Einnahme Tenofovir-DF_0
3. Einnahme Atazanavir_0
4. Arterielle Hypertonie_0
5. Diabetes mellitus_0
6. Rauchen_0
7. Anti-HCV-Antikörper+_0
8. Alter_0
9. BMI_0

10. CD4-Nadir_0

11. Kreatinin_0

Alter, BMI, CD4-Nadir und Kreatinin liegen im Datensatz als kontinuierliche Variablen vor. Nachdem diese wie unter Kapitel III.4 erläutert, geprüft wurden, wurden Alter, BMI und CD4-Nadir als solche belassen, Kreatinin aber anhand des Medians dichotomisiert: Die eine Gruppe hat Kreatinin-Werte von 0,4 mg/dl bis 0,8 mg/dl (N= 138) und die andere Gruppe von 0,9 mg/dl bis 1,3 mg/dl (N= 103).

Somit wurden letztendlich drei kontinuierliche Variablen, nämlich Alter, BMI und CD4-Nadir, und neun kategoriale Variablen in das Modell eingefügt. Durch eine manuelle Rückwärtselimination wurden die Variablen auf Confounding überprüft, tritt eine relevante Änderung des Schätzers des relevanten Risikos von Proteinurie in Bezug auf das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung auf, gilt die Variable als Confounder. BMI, Rauchen und Diabetes mellitus wurden dabei aus dem Modell entfernt, da es sich hierbei nicht um Prädiktoren handelte und sich hier auch keine relevanten Änderungen der p-Werte oder des relativen Risikos von Proteinurie ergeben hat. Die Variable Alter ist mit einem signifikanten p-Wert von unter 0,05 Prädiktor und Confounder. Mit Tenofovir-DF wurde ein zweiter Confounder identifiziert. Demnach ergibt sich für das Vorliegen einer mittelgradigen Proteinurie ein adjustiertes relatives Risiko von 2,36 für das Auftreten von Markern einer chronischen Nierenerkrankung innerhalb von fünf Jahren bei einem p-Wert von 0,024 (95 % KI 1,117-4,968):

Variable	RK	SE	Wald χ^2	p-Wert	adj. RR	95% KI
(Konstante)	-4,125	0,7557	29,788	0,000	0,02	0,004-0,071
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin	0,857	0,3807	5,067	0,024	2,36	1,117- 4,968
<i>Einnahme Tenofovir-DF_0</i>	<i>0,512</i>	<i>0,3698</i>	<i>1,917</i>	<i>0,166</i>	<i>1,67</i>	<i>0,808 – 3,444</i>
Einnahme Atazanvir_0	-0,611	0,5514	1,226	0,268	0,54	0,184 – 1,600
Arterielle Hypertonie_0	0,338	0,3292	1,053	0,305	1,40	0,735 – 2,673
Anti-HCV-AK+_0	-0,673	0,7197	0,874	0,35	0,51	0,124 – 2,091
Kreatinin $\geq 0,8$ mg/dl_0	0,292	0,3141	0,866	0,352	1,34	0,724 – 2,479
Alter_0	0,031	0,0129	5,678	0,017	1,03	1,005 – 1,058
CD4-Nadir_0	-0,002	0,0011	2,596	0,107	1,00	0,996 – 1,000

Tabelle 10: Kohorte 2: Endgültiges, reduziertes modifiziertes Poisson-Regressionsmodell.

VI.4.b Testen auf Interaktion

Zuletzt wurden die im Modell verbleibenden Variablen auf Interaktion geprüft. Dabei wurden die Produktterme aus allen Variablen gebildet und diesem Modell hinzugefügt, so dass jeweils ein hierarchisch adäquat formuliertes Modell entstand.

Variable	RK	SE	Wald χ^2	p-wert	adj. RR	95% KI	
(Konstanter Term)	-5,914	1,5196	15,144	0,000	0,003	0,000	0,053
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin_0	2,490	1,0985	5,138	0,023	12,060	1,401	103,851
Einnahme Tenofovir-DF_0	2,308	1,0792	4,575	0,032	10,058	1,213	83,395
Einnahme Atazanavir_0	0,550	0,5010	1,206	0,272	1,734	0,649	4,629
Arterielle Hypertonie_0	0,220	0,3585	0,375	0,540	1,246	0,617	2,515
Anti-HCV-Antikörper +_0	-0,746	0,7247	1,060	0,303	0,474	0,115	1,963
Kreatinin > 0,8 mg/dl_0	-1,966	1,2661	2,411	0,120	0,140	0,012	1,675
Alter_0	0,036	0,0204	3,176	0,075	1,037	0,996	1,079
CD4-Nadir_0	0,006	0,0033	3,195	0,074	1,006	0,999	1,012
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin_0*Tenofovir-DF_0	-1,993	1,1278	3,123	0,077	0,136	0,015	1,243
Einnahme Tenofovir_0*Einnahme Atazanavir_0	-2,036	1,1838	2,958	0,085	0,131	0,013	1,329
Alter_0*Kreatinin > 0,8 mg/dl_0	0,044	0,0222	3,891	0,049	1,045	1,000	1,091
Alter_0*CD4-Nadir_0	0,000	6,6771x10⁻⁵	4,866	0,027	1,000	1,000	1,000

Tabelle 11: Kohorte 2: Ergebnis der multivariaten Regression einschließlich Testen auf Interaktion.

Für die Produktterme aus Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin und Einnahme von Tenofovir-DF, Einnahme von Tenofovir-DF und Einnahme von Atazanavir, Alter und Kreatinin größer 0,8 mg/dl und Alter und CD4-Nadir-Wert wurde jeweils eine signifikante Interaktion ermittelt. Zur Veranschaulichung wurden die Interaktionsterme aufgelöst und nochmal das adjustierte relative Risiko für alle möglichen Variablenkonstellationen berechnet:

Variable	p-Wert	ad. RR	95% KI	
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin:				
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin mit Einnahme TDF-DF	0,167	1,64	0,8126	3,3254
Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin ohne Einnahme TDF-DF	0,023	12,06	1,4006	103,8508
Einnahme TDF-DF:				
TDF-DF mit Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin und Einnahme ATV	0,127	0,18	0,0197	1,6294
TDF-DF mit Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin ohne Einnahme ATV	0,461	1,37	0,5927	3,1709
TDF-DF ohne Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin und Einnahme ATV	0,848	1,31	0,081	21,2752

Variable	p-Wert	ad. RR	95% KI	
TDF-DF ohne Proteinurie 100-500 mg/g Kreatinin und ohne Einnahme ATV	0,848	1,31	0,081	21,2752
Einnahme ATV:				
ATV mit Einnahme TDF-DF	0,154	0,23	0,0294	1,7417
ATV ohne Einnahme TDF-DF	0,272	1,73	0,6493	4,6287
Alter:				
Alter pro Jahr bei Kreatinin > 0,8 mg/dl und CD4-Nadir von 200 Zellen/μl	0,002	1,05	1,0194	1,0858
Alter pro Jahr bei Kreatinin > 0,8 mg/dl und CD4-Nadir von 500 Zellen/ μ l	0,802	1,01	0,9561	1,0598
Alter pro Jahr bei Kreatinin < 0,9 mg/dl und CD4-Nadir von 200 Zellen/ μ l	0,671	1,01	0,9754	1,0395
Alter pro Jahr bei Kreatinin < 0,9 mg/dl und CD4-Nadir von 500 Zellen/ μ l	0,160	0,96	0,9146	1,0149
10 Jahre älter bei Kreatinin > 0,8 mg/dl und CD4-Nadir von 200 Zellen/μl	0,002	1,66	1,2116	2,2787
10 Jahre älter bei Kreatinin > 0,8 mg/dl und CD4-Nadir von 500 Zellen/ μ l	0,802	1,07	0,6381	1,7879
10 Jahre älter bei Kreatinin < 0,9 mg/dl und CD4-Nadir von 200 Zellen/ μ l	0,671	1,07	0,7792	1,4737
10 Jahre älter bei Kreatinin < 0,9 mg/dl und CD4-Nadir von 500 Zellen/ μ l	0,160	0,69	0,4095	1,1589
Kreatinin:				
Kreatinin > 0,8 mg/dl bei einem Alter von 30 Jahren	0,310	0,52	0,149	1,8293
Kreatinin > 0,8 mg/dl bei einem Alter von 50 Jahren	0,489	1,26	0,6592	2,3898
Kreatinin > 0,8 mg/dl bei einem Alter von 70 Jahren	0,014	3,02	1,2502	7,2844
CD4-Nadir:				
CD4-Nadir pro Zelle/ μ l bei einem Alter von 30 Jahren	0,333	1,00	0,9985	1,0044
CD4-Nadir pro Zelle/ μ l bei einem Alter von 50 Jahren	0,144	1,00	0,9965	1,0005
CD4-Nadir pro Zelle/μl bei einem Alter von 70 Jahren	0,016	1,00	0,992	0,9992

Tabelle 12: Kohorte 2: Reduziertes Modell mit Interaktionen: Adjustiertes Relatives Risiko für alle Variablenkonstellationen.

Zur Vereinfachung wurden für die beiden kontinuierlichen Variablen Alter und CD4-Nadir exemplarische Werte verwendet.

Diese Resultate zeigen ein adjustiertes relatives Risiko von 12,06 für die Variable Proteinurie für Patienten, die kein Tenofovir-DF einnehmen, erstmals Marker für eine chronische Nierenerkrankung aufzuweisen ($p = 0,023$). Nehmen die Patienten dagegen Tenofovir-DF ein, so liegt der Wert nur bei 1,64 bei einem nicht signifikanten p-Wert ($p = 0,167$). Dieser Wert zeigt unabhängig von den anderen Variablen das relative Risiko, allein bedingt durch eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung.

Für die Variable Alter liegt beispielsweise bei einem Kreatinin-Wert von über 0,8 mg/dl und

einem CD4-Nadir-Wert von 200 Zellen/ μ l das adjustierte relative Risiko bei 1,05 ($p = 0,002$) für jedes zusätzliche Jahr; für einen zehn Jahre älteren Patienten liegt es daher bei 1,66 ($p = 0,002$).

V. Diskussion

Mit der steigenden und aktuell nahezu normalen Lebenserwartung von Patienten mit HIV-Infektion nimmt auch die Zahl an nephrologischen Komorbiditäten zu. Diese haben einen großen Anteil an der Mortalität von Patienten mit HIV-Infektion [46, 47].

Dabei schreitet eine chronische Niereninsuffizienz bei Patienten mit HIV-Infektion im Vergleich zu nicht-Infizierten schneller voran [104]. Daher gilt es, die gefährdeten Patienten möglichst frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig notwendige Maßnahmen ergreifen zu können.

Einige Studien zeigten bereits, dass Patienten mit HIV-Infektion häufig eine mittelgradige Proteinurie aufweisen. Die genauen Grenzwerte wurden teilweise unterschiedlich definiert, liegen aber in der Regel zwischen 70 und 200 mg/g Kreatinin. Eine vorangegangene Untersuchung der HIV-Ambulanz des Klinikums der Universität zeigte, dass über die Hälfte der Patienten mit HIV-Infektion, aber ohne nephrologische Vorerkrankung, eine Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin haben.

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob diese mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin einen Risikofaktor darstellt, an einer chronischen Niereninsuffizienz zu erkranken, und sich somit als Screeningverfahren eignet, um entsprechende Maßnahmen zur Prävention ergreifen zu können.

Die Analysen ergaben, dass bei 20,9 % der Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren Marker für eine chronische Niereninsuffizienz nachgewiesen werden können. In der Vergleichsgruppe dagegen waren es nur 7,1 %. Eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin wird somit in

dieser Studie mit einem adjustierten relativen Risiko von 2,36 als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Markern einer chronischen Niereninsuffizienz identifiziert.

Im folgenden Abschnitt sollen diese Ergebnisse en détail erörtert werden. Zunächst werden die Ergebnisse der univariaten Analyse diskutiert, gefolgt von denen der multivariaten Analyse.

V.1. Ergebnisse der univariaten Analyse

Die Kohorte 2, bestehend aus den Patienten, die bisher keine Marker für eine chronische Nierenerkrankung aufwiesen, wurde anhand der Proteinurie zum Untersuchungszeitpunkt 0 in zwei Gruppen unterteilt und bezüglich HIV-spezifischer Daten, Komorbiditäten und Nierenfunktion verglichen. Dabei fällt vor allem auf, dass Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie und niedrigere CD4-Werte aufweisen. Die Gruppe war zudem signifikant häufiger gegenüber Tenofovir-DF exponiert. Letztendlich weisen die Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie bereits zum Ausgangszeitpunkt signifikant häufiger Marker für eine chronische Niereninsuffizienz auf.

V.1.a Arterielle Hypertonie

Unsere Analyse zeigt, dass die Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant häufiger unter einer arteriellen Hypertonie leiden als die Patienten ohne relevante Proteinurie. Folglich nehmen diese Patienten auch häufig blutdrucksenkende Medikamente ein.

In der Literatur ist eine Assoziation zwischen Proteinurie und arterieller Hypertonie ein häufig beschriebenes Phänomen. Dabei beobachtete beispielsweise eine Studie aus Japan männliche Patienten ohne bekannte arterielle Hypertonie über 10 Jahre hinweg. Untersucht wurde, ob es einen Zusammenhang zwischen Proteinurie, niedriger GFR und der Inzidenz

von arterieller Hypertonie gibt. Proteinurie wurde in dieser Studie allerdings nur semiquantitativ mittels positiven U-Stix diagnostiziert. Die Resultate ergaben, dass vor allem eine Proteinurie zu arterieller Hypertonie führt. Diese wurde definiert als eine Messung von einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg bzw. diastolischen Werten von über 90 mmHg oder der Einnahme von antihypertensiv wirkenden Medikamenten. Eine Assoziation mit einer GFR von unter 60 ml/min/1,73m² besteht ebenfalls, ist aber unabhängig zu der durch die Proteinurie. [105].

Eine weitere Studie konnte eine erhöhte Inzidenz von arterieller Hypertonie mit hochnormalen Albuminuriewerten von unter 25 mg/g Kreatinin zeigen. Bei dieser Studie wurden nur Frauen untersucht, die bis dato keine arterielle Hypertonie aufwiesen. Nach einem Follow-up von vier Jahren entwickelten die Patientinnen mit einer Albuminurie im Bereich der höchsten Quartile (3,7 bis 23,8 mg/g Kreatinin) signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie als die Patientinnen mit Albuminuriewerten in der niedrigsten Quartile (0,00 bis 1,69 mg/g) [106].

Somit decken sich unsere Ergebnisse mit denen aus der Literatur. Zudem haben Patienten mit HIV-Infektion durch ihre Erkrankung per se schon ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Erfolgt aber eine adäquate Blutdruckeinstellung, kann die Albuminausscheidung wieder reduziert [107] und im Verlauf auch das kardiovaskuläre Risiko wieder gesenkt werden [108].

Daher gilt es Patienten mit HIV-Infektion möglichst engmaschig zu überwachen, um eine arterielle Hypertonie möglichst früh zu identifizieren und adäquat zu therapieren. Die aktuellen EACS-Guidelines empfehlen aktuell lediglich eine jährliche Messung des Blutdrucks. In der HIV-Ambulanz des Klinikums München der Ludwig-Maximilians-Universität München wird der Blutdruck üblicherweise bei jeder Routinevorstellung, also in der Regel alle drei Monate gemessen.

V.1.b Assoziation zwischen mittelgradiger Proteinurie und niedrigeren CD4-Werten

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte sich, dass die Gruppe mit mittelgradiger Proteinurie einen signifikant niedrigeren medianen CD4-Nadir und eine niedrigere aktuelle

CD4-Zellzahl aufweist. Dies spiegelt sich auch bei der Einteilung in die CDC-Stadien wider: In der Gruppe mit einer Proteinurie von unter 100 mg/g Kreatinin haben signifikant mehr Patienten eine CD4-Nadir-Wert von größer als 500 Zellen/ μ l und befinden sich somit im Stadium CDC-1, welches dem besten Immunstatus entspricht.

In der Literatur finden sich einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen CD4-Zellzahl und Proteinurie bestätigen.

Zum einen präsentiert sich die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) durch Proteinurie und zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion [109]. Besonders Patienten mit einem schlechten Immunstatus gelten als gefährdet, an einer HIVAN zu erkranken. Vor allem bei Afroamerikanern gilt diese als häufigste Ursache für eine Nierenschädigung [63]. Allerdings befinden sich in unserer Studie hauptsächlich Kaukasier, somit ist die HIVAN als Ursache eher zweitrangig zu betrachten.

Zum anderen gilt unabhängig von einer HIVAN eine niedrigere CD4-Zellzahl als Risikofaktor für Proteinurie: Szczech zeigte, dass eine höhere CD4-Zellzahl mit einer niedrigeren Albuminurie vergesellschaftet ist. In einer weiteren Studie zeigte die Autorin, dass sich aus einer Mikroalbuminurie im Verlauf eine Proteinurie entwickelt [110, 111].

Franceschini identifizierte bei einer Untersuchung zu Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit HIV-Infektion eine niedrige CD4-Zellzahl als unabhängigen Prädiktor. Es kam vor allem bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/ μ l und hoher Viruslast von über 10.000 Kopien/ μ l zu einem akuten Nierenversagen [112].

Letztendlich ist somit eine niedrige CD4-Zellzahl mit HIV-assoziierten und nephrologischen Komplikationen und konsekutiv schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [113]. Auch aus diesem Grund ist ein Abfall der CD4-Zahl möglichst zu vermeiden.

Dies lässt sich durch eine rechtzeitige und erfolgreiche Therapie erreichen. Der günstigste Zeitpunkt für einen Therapiestart wurde in der Vergangenheit häufig untersucht und es wurden immer wieder andere Empfehlungen ausgesprochen. Es gilt die Nebenwirkungen

einer langen antiretroviralen Therapie gegen die Folgen einer nicht oder zu spät behandelten HIV-Erkrankung abzuwägen.

Die groß angelegte multizentrische START-Studie konnte einen deutlichen Überlebensvorteil bei einem frühen Therapiestart zeigen. Aus diesem Grund gilt inzwischen die allgemeine Empfehlung, eine antiretrovirale Therapie bald nach Diagnosestellung und unabhängig von der CD4-Zellzahl zu beginnen [114].

V.1.c Proteinurie als möglicher Risikofaktor für AIDS

Die Auswertung ergibt, dass für Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie das relative Risiko an AIDS, also dem Endstadium einer HIV-Infektion, zu erkranken mit 8,84 deutlich erhöht ist.

Noch in den Zeiten vor der HAART-Ära untersuchte die Women's Interagency HIV Study (WIHS) Komorbiditäten und Folgen der HIV-Erkrankung von Frauen. Hierbei handelt es sich um eine laufende prospektive Kohortenstudie aus den USA, in die seit 1995 2059 Patientinnen mit HIV-Infektion aufgenommen wurden.

Dabei konnte für Patientinnen mit einer Proteinurie von 30 bis 100 mg Protein/dl Urin eine signifikant erhöhte Inzidenz einer AIDS-definierenden Erkrankung zu erkranken nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung hatten die Patientinnen noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie begonnen [47].

Die Patienten dieser Kohorte, die erstmals das Stadium AIDS erreichten, hatten sogar deutlich niedriger Proteinwerte. Der Median liegt bei 14,0 mg/dl Urin. Von den 12 Patienten, die erstmals das Stadium AIDS erreichten, hatten zehn Patienten Proteinwerte von unter 30 bis 100 mg/dl Urin, einer lag mit 46 mg/dl Urin im Bereich von 30 bis 100 mg/dl und ein Patient hatte einen Wert von über 100 mg/dl Urin.

Nach dem Therapiestart erfolgte eine weitere Analyse. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse weiterhin bei Patientinnen mit Proteinurie eine signifikant erhöhte Zahl an Neuerkrankungen an einer AIDS-definierenden Erkrankung, aber die Signifikanz der Ergebnisse konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse wurden als Grundlage benutzt, die AIDS-assoziierte Mortalität anhand des Ausmaßes der Eiweißausscheidung im Urin zu untersuchen. Dafür wurden zum Nachweis einer Proteinurie eine quantitative Urinanalyse und ein semiquantitativer U-Stix zum Nachweis einer Mikroalbuminurie zu zwei Untersuchungszeitpunkten verwendet.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen mit einer Proteinurie eine dreimal so hohe Gesamtmortalität und AIDS-bedingte Mortalität aufweisen als Patientinnen ohne Proteinurie. Für Patientinnen mit einer Mikroalbuminurie waren diese doppelt so hoch im Vergleich zu Patientinnen ohne Nachweis von Eiweiß im Urin [115].

Somit stellt eine Proteinurie ein relevantes Risiko für das Überleben von Patientinnen mit HIV-Infektion dar. Ob dies auch für männliche Patienten mit HIV-Infektion gilt, bleibt unklar.

Die vorliegende Kohorte hat eine Population mit 76,5 % männlichen Patienten, für die ein deutlich erhöhtes relatives Risiko ermittelt wurde, das CDC-Stadium AIDS zu erreichen. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um eine univariate Analyse. Eine multivariate Analyse um ein adjustiertes relatives Risiko zu erhalten, wurde nicht durchgeführt, da die Fallzahl mit insgesamt 12 Ereignissen nicht sehr groß war und dies nicht als Endpunkt vordefiniert wurde. Hier sollten weitere Studien erfolgen, um dieses Ergebnis besser einordnen zu können.

V.1.d Tubuläre Funktionsstörung

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich vor allem um eine tubuläre Funktionsstörung. Dies wurde definiert als das Vorliegen einer Proteinurie mit einer Albuminurie von unter 30 mg/g Kreatinin.

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 wiesen 79,2 % der Patienten der Kohorte1 eine tubuläre Funktionsstörung auf, zum Untersuchungszeitpunkt 1 sind es 28,9 %. Aber auch hier ist aber der Anteil der Patienten, die bereits eine mittelgradige Proteinurie zum Untersuchungszeitpunkt 0 hatten, mit 33,1 % deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (19,8 %). Insgesamt sind die absoluten Werte der tubulären Proteinurie niedriger als zum Zeitpunkt der Ausgangsanalyse.

Dass eine Proteinurie bei Patienten mit HIV-Infektion durchaus durch eine tubuläre Funktionsstörung bedingt ist, zeigten bereits mehrere Studien, allerdings war der Anteil in der Regel geringer als die hier vorliegenden 79,2 % zum Untersuchungszeitpunkt 0.

So zeigte 2011 eine Studie aus Frankreich, dass bei 50,7 % der Patienten mit einer Proteinurie eine tubuläre Funktionsstörung vorliegt. Die Analyse erfolgte hier auch mittels quantitativer Urinanalyse und Protein/Kreatinin sowie Albumin/Kreatinin-Quotienten wurden bestimmt. Als tubuläre Proteinurie wurde eine Eiweißausscheidung von mindestens 200 mg/g Kreatinin und somit ein Albumin/Protein-Quotient von mindestens 0,4 definiert [116].

Eine deutsche Studie aus der Universitätsklinik Köln erbrachte ähnliche Ergebnisse. Auch hier handelt es sich bei der mittelgradigen Proteinurie, definiert als 70 bis 200 mg/g Kreatinin, in 41% der Fälle um eine tubuläre Proteinurie.

Passend zu den Werten aus den eben beschriebenen Veröffentlichungen, ist der rückläufige Anteil der Patienten mit einer tubulären Proteinurie. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 weisen nur noch 28,9 % der Patienten eine tubuläre Proteinurie auf.

Ein Erklärungsansatz dafür ist, dass mit steigendem Alter zunehmend glomeruläre Schäden in den Vordergrund kommen. Diese vor allem bedingt durch arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, Krankheiten die bekanntlich mit zunehmendem Alter immer häufiger werden.

Dabei sind die tubulären Funktionsstörungen keineswegs regredient, vielmehr werden die Patienten kränker und die glomerulären Schäden überwiegen über die tubulären Schäden. Zumal eine tubuläre Proteinurie ja dadurch definiert ist, dass keine glomeruläre Proteinurie vorliegt.

Die Kohorte dieser Studie ist mit einem medianen Alter von 50 Jahren auch etwas älter als die Populationen der eben beschriebenen Studien: Das mediane Alter der Population der Studie der Universität Köln liegt bei 45 Jahren [97] und bei 48 Jahren bei der Population des University Hospitals Montpellier [116].

Ein anderer Grund für die regredienten Werte könnte sein, dass auf die Proteinurie reagiert wurde und beispielsweise eine Therapie mit Tenofovir-DF beendet wurde. Sowohl die

Studie der Universität Köln als auch die Veröffentlichung zu der initialen Studie zeigten eine Assoziation von tubulärer Proteinurie mit der Einnahme von Tenofovir-DF [82, 96].

In der Gruppe mit der mittelgradigen Proteinurie wurde Tenofovir signifikant häufiger abgesetzt und seltener angesetzt, sodass zum Untersuchungszeitpunkt 1 nur noch 60,0 % der Patienten Tenofovir-DF einnahmen, initial waren es 66,1 %.

V.2. Ergebnisse der multivariaten Analyse

Die multivariate Analyse ergab, dass eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/Kreatinin für Patienten mit HIV-Infektion ein signifikant erhöhtes Risiko darstellt, innerhalb von ca. 5 Jahren erstmals Marker für eine chronische Niereninsuffizienz aufzuweisen.

Hierbei zeigte sich, dass auch die Variable Alter ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung ist. Die Einnahme von Tenofovir-DF sowie Alter wurden als Confounder identifiziert. Nachdem für diese korrigiert wurden, ergab sich ein adjustiertes relatives Risiko von 2,36 für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung.

Das Modell wurde zudem auf Interaktionen untersucht. Hiernach konnte für Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie, die kein Tenofovir-DF einnahmen, sogar ein relatives Risiko von 12,06 ermittelt werden.

Diese Ergebnisse sollen nun im Kontext der vorhandenen Literatur erörtert werden.

V.2.a Mittelgradige Proteinurie als Risikofaktor für das Auftreten von Markern für eine chronische Niereninsuffizienz

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen auf, dass eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Markern einer chronischen Nierenerkrankung darstellt.

Das Patientenkollektiv zeichnet sich durch eine bis dato unauffällige Nierenfunktion aus und hatte keine bekannte renale Vorerkrankung, hatte aber zu 55,4 % eine Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin. Von diesen Patienten wiesen nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren 20,9 % erstmals Marker für eine chronische Nierenerkrankung auf. In der Vergleichsgruppe dagegen waren es nur 7,1 %. Das adjustierte relative Risiko liegt bei 2,36.

Gupta beschrieb 2004 eine Assoziation zwischen Proteinurie und der Entwicklung eines chronischen Nierenversagens. Bei dieser retrospektiv angelegten Studie entwickelten 2 % der Patienten ein chronisches Nierenversagen. Dies war in der univariaten Analyse mit einer Proteinurie, hier gemessen mittels positiven U-Stix, assoziiert. Da der U-Stix nur eine Albuminurie erfasst, handelt es sich hierbei um eine glomeruläre Proteinurie [117].

Auch Estrella führte in ihrer Veröffentlichung auf, dass es eine Assoziation zwischen Proteinurie und niedriger GFR gibt. Die Autorin untersuchte verschiedene diagnostische Marker für die Beurteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit HIV-Infektion. Dabei wurde untersucht, ob sich die eGFR besser anhand des Serum-Kreatininwerts oder Cystatin C berechnen lässt. Auch sie konnte zeigen, dass eine Proteinurie von über 200 mg/g Kreatinin zu einer niedrigeren GFR führt [118].

Allerdings entspricht die Beurteilung der Nierenfunktion allein anhand des Serum-Kreatininwerts bzw. der eGFR nicht dem aktuellen Goldstandard. Die KDIGO-Guidelines fordern hier weitere Angaben beispielsweise zu eGFR, Albuminurie oder Urinsedimentanalysen [119]. Zudem liegt insbesondere für die zuerst beschriebene Studie von Gupta nur eine kleine Fallzahl an Neuerkrankungen vor.

Somit liegen aktuell wenig Daten zu der Frage vor, ob die bereits mehrfach beschriebene mittelgradige Proteinurie bei Patienten mit HIV-Infektion zu einem chronischen Nierenversagen führt. Für HIV-negative Populationen gilt eine Proteinurie als gesicherter Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz [120].

In einer japanischen Studie stellt die Proteinurie den stärksten Prädiktor dar, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer terminalen Niereninsuffizienz zu erkranken [121]. Allerdings wurde die Proteinurie hier nur semiquantitativ mittels U-Stix gemessen. Zudem wurden hier vor allem asiatische Patienten eingeschlossen. Es ist daher unklar, ob dies auch für die Allgemeinbevölkerung in Europa zutrifft.

Bei der Analyse von Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankungen und Proteinurie von über 1 g/24 h in den letzten drei Monaten, korrelierte die Höhe der Proteinurie direkt mit einer Verschlechterung der GFR; im weiteren Verlauf auch mit dem Progress der Erkrankung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz [122].

Auch die MDRD-Studie und die AASK-Studie, die Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus untersuchten, bestätigten die Ergebnisse. Hier stand ebenso eine schnellere GFR-Verschlechterung in direktem Zusammenhang mit einem höheren Ausgangswert an Proteinurie. Allerdings wurde hier der Grenzwert bei 1 g/g Kreatinin gesetzt [123] [124].

Somit wird mit dieser Studie erstmals der Einfluss der Proteinurie auf die Nierenfunktion von Patienten mit HIV-Infektion gezeigt. Zudem wird bereits eine Proteinurie ab 100 mg/g Kreatinin als prognostisch ungünstig identifiziert, also der Cut-off-Wert noch strenger definiert. Gefährdete Patienten können somit früher identifiziert und Therapiemaßnahmen zur Sekundärprophylaxe ergriffen werden.

Arbeitet man in Anbetracht dieser neuen Erkenntnisse die europäischen Leitlinien zur Therapie HIV-infizierter Erwachsener (EACS-Guidelines) auf, so stellt sich die Frage, ob Anpassungen erforderlich sind.

In der aktuellen Leitlinie wird eine Proteinurie ab 442 mg/g Kreatinin als gefährlich eingestuft. Ab diesem Messwert sind weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen zu ergreifen [1]. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen dagegen ein signifikantes Risiko bereits ab 100 mg/g Kreatinin, daher kann über eine Senkung des Grenzwerts zu diskutieren werden.

V.2.b Alter als unabhängiger Prädiktor

Die Variable Alter wurde mit einem signifikanten p-Wert von 0,017 als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung identifiziert.

Dass Alter einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat, ist ein weit beschriebenes Phänomen [125]. Ein Drittel der Patienten über 70 Jahre leidet an einer eingeschränkten Nierenfunktion. Dabei schreitet eine mild bis moderat eingeschränkte eGFR von 30-59 ml/min/1,73m² am

schnellsten voran [126]. Dies ist einerseits dadurch zu erklären, dass bekannte Risikofaktoren für eine chronische Niereneinschränkung wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie mit steigendem Alter häufiger auftreten. Zum anderen kommt es im Alter per se zu einem Rückgang der Nierenfunktion. Studien zeigen, dass auch bei gesunden Probanden die Kreatininclearance pro Jahr um 0,75 ml/min sinkt [127].

Sowohl die vorliegende Studie als auch die Literatur geben deutliche Hinweise darauf, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung steigt. Die Bevölkerung, auch die Menschen mit HIV-Infektion werden immer älter [46]. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich der Altersprozess nicht aufhalten lässt, gilt es weitere Risikofaktoren zu identifizieren und diese rechtzeitig günstig zu beeinflussen.

V.2.c Tenofovir-DF und Alter als Confounder

Die multivariate Analyse identifiziert die Variablen Alter und Einnahme von Tenofovir-DF als Confounder. Confounder sind Variablen, die eine gemeinsame Ursache von Prädiktor und Outcome darstellen und so die Assoziation von Prädiktor und Endpunkt verzerren können. Aus diesem Grund muss man in einem multivariaten Modell für Confounder kontrollieren, um den „wahren“ Zusammenhang zwischen Prädiktor und Endpunkt zu bekommen.

Dass zunehmendes Alter sowohl einen Einfluss auf die Proteinurie als auch auf die Inzidenz von Markern einer chronischen Niereninsuffizienz ausübt, überrascht nicht. Der Einfluss des Alters auf die Nierenfunktion wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt erläutert.

Nicht außer Acht gelassen werden sollte die Überlegung, dass in der Formel für die eGFR nach CKD-Epi die Variable Alter enthalten ist [84]. Da ein Marker für eine chronische Niereninsuffizienz eine eGFR von unter 60ml/min/1,73 m² ist, kann an dieser Stelle vermutet werden, dass dies zum Confounding beiträgt. Von den 33 Patienten, die erstmals Marker für eine chronischen Niereninsuffizienz aufweisen, haben 11 erstmals eine eGFR von unter 60 ml/min/1,73m². Bei der Überprüfung auf eine mögliche Kollinearität vor Durchführung der multivariaten Analyse ergaben sich hierfür keine Hinweise.

Mit zunehmendem Alter kommt es auch gehäuft zu einer Proteinurie. Gravemann zeigte, dass für eine Population von 945 Patienten mit HIV-Infektion zunehmendes Alter einen Risikofaktor für das Auftreten einer Proteinurie ist [97]. Auch die multivariate Analyse der vorangegangenen Studie identifizierte Alter als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer mittelgradigen Proteinurie [96].

Ein weiteres Confounding stellt die Einnahme von Tenofovir-DF im Rahmen der antiretroviralen Therapie da. Tenofovir-DF gilt als nephrotoxisch. Ein zugrunde liegender Mechanismus ist dabei die Schädigung der Mitochondrien durch Akkumulation im proximalen Tubulussystem [128].

Es liegen viele Studien zur Beteiligung einer Nierenschädigung durch Tenofovir-DF bei Patienten mit HIV-Infektion vor. Die EURO-SIDA- und die D:A:D-Studie zeigten beide eine chronische Nierenschädigung bedingt durch die Einnahme von Tenofovir-DF anhand einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate [129, 130]. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien bestätigt. So zeigte beispielsweise eine andere Studie eine starke Assoziation zwischen der Einnahme von Tenofovir-DF und dem Auftreten einer Proteinurie. Bereits bestehende Risikofaktoren hatten dagegen keinen Einfluss auf die Nierenfunktion [131].

Die vorangegangene Studie stellte 2016 fest, dass die Einnahme von Tenofovir-DF mit einer mittelgradigen Proteinurie assoziiert ist. 56,0 % der Patienten wiesen eine Proteinurie von 100-500 mg/g Kreatinin auf. Circa zwei Drittel (66,1 %) dieser Patienten hatte dabei keine Albuminurie von mehr als 30 mg/g Kreatinin, was damit hinweisend auf eine tubuläre Schädigung ist. Insbesondere für die Subpopulation mit einer mittelgradigen Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin wurde eine Assoziation mit eben Tenofovir-DF aufgezeigt [96].

In der Regel sind die Symptome nach Absetzen des Medikaments reversibel [132]. Daher sollten insbesondere Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer Therapie mit Tenofovir-DF engmaschig zu überwacht werden und ggf. deren Therapie angepasst werden.

V.2.d Diskussion von Interaktion

Die Berechnungen weisen auf Interaktion zwischen Proteinurie und Einnahme von Tenofovir-DF hin sowie zwischen Alter, Kreatinin und CD4-Nadirwerten.

Zunächst soll die Interaktion zwischen Proteinurie und Tenofovir-DF diskutiert werden. Das mit dem Vorliegen einer Proteinurie adjustierte relative Risiko für das Auftreten von Markern einer chronischen Niereninsuffizienz liegt für Patienten, die gleichzeitig Tenofovir-DF einnehmen, bei 1,64 mit einem nicht-signifikanten p-Wert von 0,167. Für Patienten, die zwar eine mittelgradige Proteinurie haben, aber kein Tenofovir-DF einnehmen, ist es dagegen 12,01 bei einem hochsignifikanten p-Wert von 0,023.

Somit gilt eine mittelgradige Proteinurie insbesondere für Patienten, die kein Tenofovir-DF in ihrer Medikation haben, als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Markern für eine chronische Niereninsuffizienz.

Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass bei Patienten, die Tenofovir-DF einnehmen, besonderes Augenmerk auf die Nierenfunktion gelegt wird, da die Nephrotoxizität des Medikaments gut bekannt ist. Die nierenschädigende Wirkung von Tenofovir gilt als reversibel [132]. In der Regel bessern sich die Befunde innerhalb von Wochen bis Monaten, sobald Tenofovir-DF abgesetzt wird [133].

Somit gibt es durchaus gute Möglichkeiten, eine Tenofovir-abhängige Proteinurie zu vermeiden und ggf. auch zu therapieren.

Es stellt sich auch die Frage, ob die in der Literatur häufig beschriebene, mit Tenofovir-DF assoziierte Proteinurie, überhaupt in dem Ausmaß die Niere schädigt, wie bisher vermutet wurde. Problematischer scheint dagegen eine Tenofovir-unabhängige Proteinurie, da hier das relative Risiko mit 12,06 deutlich und statistisch signifikant erhöht ist.

Wenn die Proteinurie nicht mit der Einnahme von Tenofovir-DF assoziiert ist, könnte die Ursache unter anderem bei der HIV-Infektion selbst bzw. einem schlechten Immunstatus liegen. Wie bereits unter Abschnitt V.1.b erörtert, führt ein schlechter Immunstatus, d.h. eine hohe Viruslast bzw. eine niedrige CD4-Zellzahl, zu einer Proteinurie [110].

Allerdings sind 95,4 % der Kohorte mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze und die mediane CD4-Zellzahl beträgt zum Untersuchungszeitpunkt 0 538 Zellen / μ l und zum Untersuchungszeitpunkt 1 626 Zellen/ μ l. Dies entspricht CDC-Stadium von 1. Hier wird von einer am wenigsten eingeschränkten Immunantwort ausgegangen.

Dennoch lassen sich auch hier wieder die Vorteile eines frühen Therapiestarts hervorheben. Die INSIGHT-START-Studie konnte 2015 eindrücklich beweisen, dass Patienten mit HIV-Infektion von einem deutlichen Überlebensvorteil profitieren [114].

Eine andere Überlegung ist, ob auch hier das Alter eine entscheidende Rolle für das Auftreten einer Tenofovir-unabhängigen Proteinurie spielt. Über den Einfluss dieser Variable wurde in den vorangegangenen Abschnitten bereits ausführlich diskutiert. Auch hier kommt wieder die Problematik auf, dass Alter eine nicht beeinflussbare Größe ist.

Signifikante Interaktionen zwischen Proteinurie, Alter und CD4-Nadirwerten ergaben die Berechnungen allerdings nicht, sodass es hierbei bei reinen Überlegungen bleibt. Sicherlich spielen auch bekannte Faktoren wie eine Nierenschädigung durch nephrotoxische Medikamente, Drogen oder kardiovaskuläre Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Zu diesem Thema sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Eine weitere Interaktion liegt zwischen Alter, Kreatinin und CD4-Nadir-Wert vor. Hierbei ist vor allem das adjustierte Risiko für Patienten mit höherem Alter, erhöhten Kreatinin-Wert und niedriger CD4-Nadirzahl signifikant erhöht, aber keineswegs in dem Maße wie für die Tenofovir-unabhängige Proteinurie. Zur besseren Veranschaulichung wurden die beiden kontinuierlichen Variablen Alter und CD4-Nadir zusätzlich exemplarisch stratifiziert.

Betrachtet man die Variable Alter zunächst als stetige Variable, so liegt das adjustierte relative Risiko für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung bei Patienten mit einem Ausgangs-Kreatinin-Wert über dem Median von 0,8 mg/dl und einem CD4-Nadir von 200 Zellen/ μ l bei 1,05 ($p = 0,002$) pro Jahr, während sich hier bei höheren CD4-Nadirwerten oder besseren Kreatinin-Werten keine Signifikanzen zeigen. Damit liegt das relative Risiko beispielweise für einen zehn Jahre älteren Patienten mit einem Kreatinin-

Wert über 0,8 mg/dl und einem CD4-Nadirwert von 200 Zellen/ μ l schon bei 1,66. Das bedeutet, gerade bei Patienten mit einem niedrigen CD4-Nadir-Wert und erhöhtem Kreatinin-Wert spielt das Alter eine zunehmende Rolle.

Betrachtet man nun isoliert die Interaktion zwischen Kreatinin und Alter, so ergibt sich für einen 70-jährigen Patienten ein durch einen erhöhten Kreatininwert von über 0,8 mg/dl bedingtes adjustiertes relatives Risiko von 3,02 ($p = 0,014$). Sind die Patienten dagegen jünger, so ergeben sich hier zwar keine signifikanten Werte. Somit stellen erhöhte Kreatininwerte insbesondere bei älteren Patienten ein Risiko dar. Am ehesten lässt sich dies darauf zurückführen, dass mit zunehmendem Alter ohnehin bereits Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit für eine Nierenerkrankung erhöhen. Kommt es dann zusätzlich zu einem Anstieg der Retentionsparameter, nimmt das relative weitere Risiko zu.

Bei Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren ergibt sich für den CD4-Nadir ein signifikantes adjustiertes Risiko von 0,9956 pro zusätzliche CD4-Zelle/ μ l. Auch hier sind besonders ältere, und somit wahrscheinlich auch Patienten mit mehreren Nebenerkrankungen und schlechterem Immunstatus besonders gefährdet. Im Alter nimmt die Immunkompetenz auch von Patienten ohne HIV-Infektion kontinuierlich ab. Daher sind hohe CD4-Nadirzahlen, ein Zeichen für geringere Schäden durch das HI-Virus, prognostisch günstig.

Letztendlich scheinen Faktoren wie erhöhte Kreatininwerte und niedrige CD4-Nadirwerte insbesondere bei älteren Patienten das Risiko für das Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung zu erhöhen.

V.3. Diskussion der aktuellen Leitlinien

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bereits eine Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin einen Risikofaktor für das Auftreten von Markern einer chronischen Nierenerkrankung darstellt, insbesondere bei Patienten die kein Tenofovir-DF einnehmen. In Anbetracht der Tatsache, dass eine chronische Niereninsuffizienz mit erhöhter Mortalität

assoziiert ist [47], ist es umso wichtiger, gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren, um rechtzeitig adäquate Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

Die aktuellen EACS-Leitlinien empfehlen die Bestimmung der eGFR alle 3-12 Monate sowie einen jährlichen U-Stix bzw. eine quantitative Urinanalyse [1]. Erst ab einer Proteinurie von umgerechnet 442 mg/g Kreatinin sollen weitere diagnostische Maßnahmen, wie eine Sonographie oder Vorstellung bei einem Nephrologen, erfolgen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen aber, dass dadurch viele Patienten, die durchaus ein erhöhtes Risiko aufweisen, nicht erfasst werden. In dieser Studie wiesen immerhin 24 der 115 Patienten Marker für eine chronische Nierenerkrankung auf. Dabei lag die Proteinurie bei allen Patienten unter dem Grenzwert von 442 mg/g Kreatinin.

Bei diesen Patienten wären weitere Untersuchungen und ggf. auch Therapiemaßnahmen indiziert.

Zur weiteren Abklärung sollte u.a. eine Sonographie der Nieren erfolgen. Dabei handelt es sich um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die keine Strahlenbelastung für die Patienten bedeutet. Sie ist heutzutage weit verbreitet und verfügbar.

Zu den therapeutischen Maßnahmen gehört zum Beispiel eine Anpassung der Medikation. Dabei sollten Patienten, die Tenofovir-DF einnehmen, auf ein anderes antiretroviral wirksames Medikament umgestellt werden. Auch eine Therapie mit nephroprotektiven ACE-Antagonisten gehört dazu.

Im Kontext, dass eine chronische Nierenerkrankung maßgeblich zur Mortalität von Patienten mit HIV-Infektion beiträgt [46, 47], scheint die Herabsetzung des Grenzwerts und auch die damit verbundenen Konsequenzen angemessen, um gefährdete Patienten rechtzeitig zu identifizieren und zu therapieren.

V.4 Limitationen

Im folgenden Abschnitt sollen potentielle Limitationen der Studie erörtert werden.

Die Datenerhebung erfolgte zu zwei Untersuchungszeitpunkten retrospektiv. Zum Teil liegen diese zum Zeitpunkt der Abstraktion bereits sieben Jahre zurück.

Um dennoch eine gute Qualität der erhobenen Daten gewährleisten zu können, wurden diese im Sinne einer „Double Data Entry“ zweimal und unabhängig voneinander erhoben und auf Diskrepanzen überprüft. Zudem wurden Teile der Ergebnisse bereits unter „Medium-grade tubular proteinuria is common in HIV-positive patients and specifically associated with exposure to tenofovir disoproxil Fumarate“ [96] veröffentlicht und konnten so nochmals abgeglichen werden.

Die Follow-up-Rate dieser Studie liegt bei 74,8 %. Einen genauen Grenzwert für ein Mindestmaß an Follow-up gibt es nicht. In der Literatur werden Werte von 50-80 % angegeben [134], [135]. Eine andere Arbeit geht davon aus, dass ein Loss-to-follow up von 5-60 % keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat, solange das Loss-to-follow-up rein zufällig ist [136].

Um das Loss-to-follow-up so gering wie möglich zu halten, wurden bei fehlenden Daten die Patienten selbst oder weitere behandelnde Ärzte kontaktiert, um diese zu ergänzen.

Um zudem abschließend zu klären, ob die vorliegenden Daten für eine aussagekräftige statistische Analyse adäquat sind, erfolgte ein Vergleich der vorliegenden Kohorte mit der Ausgangskohorte. Dafür wurden die Gruppen auf Unterschiede hinsichtlich wichtiger Baseline Charakteristika untersucht.

Da die Ethikkommission für die aktuelle Untersuchung unterschriebene Einverständniserklärungen von jedem Patienten forderte, durften Daten von verstorbenen oder nicht erreichbaren Patienten bzw. Patienten, die eine Teilnahme an der Studie verweigerten, nicht berücksichtigt werden.

Aus diesem Grund erfolgte eine vergleichende Analyse der jetzt erhobenen Daten mit denen aus der Publikation „Medium-grade tubular proteinuria is common in HIV-positive patients and specifically associated with exposure to tenofovir disoproxil Fumarate“ [96]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der epidemiologischen und medizinischen Charakteristika zwischen den beiden Kohorten. Somit ist davon auszugehen,

dass das Loss to follow up rein zufällig ist und damit keine Verzerrung der Ergebnisse entsteht.

Alle Patienten werden in der HIV-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München behandelt, somit handelt es sich um eine monozentrische Studie und ein Selektions-Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Aber ein Vergleich der vorliegenden Kohorte mit den jährlich aktualisierten epidemiologischen Daten zu Patienten mit HIV-Infektion in Deutschland des Robert-Koch-Instituts zeigt bzgl. der epidemiologischen Verteilung ein vergleichbares Bild [137]. Dies spricht dafür, dass die vorliegende Kohorte die in Deutschland lebenden Patienten mit HIV-Infektion gut repräsentiert.

Es handelt sich hierbei um eine reine Beobachtungsstudie, somit fand naturgemäß keine Randomisierung statt. Daher könnten die Ergebnisse durch unkontrollierte Confounder verzerrt worden sein.

Aber da die multivariate Analyse mittels mehrerer verschiedener Modelle durchgeführt wurde, die jeweils ähnliche Ergebnisse aufzeigten, kann von einer genauen Analyse ausgegangen werden. Zudem wurde das Model so auf viele verschiedene Confounder überprüft.

Auch erhält man durch eine Beobachtungsstudie lebensnahe Ergebnisse, die die aktuelle Situation reell darstellen. Diese unterscheiden sich in der Regel von den Idealbedingungen in randomisierten Studien.

Die Daten wurden zwar retrospektiv erhoben, aber prospektiv analysiert. Eine prospektive Analyse ist die absolute Voraussetzung, um kausale Zusammenhänge zu untersuchen, auch wenn sie sich auch dadurch nicht endgültig beweisen lässt. Trotzdem ermöglicht die prospektive Analyse, speziell auch durch die lange Beobachtungsdauer von fünf Jahren sowie das geringe Loss-to-follow-up eine gute Risikoeinschätzung.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden nur Blut-und Urinanalysen untersucht. Bildgebende Verfahren oder eine Nierenbiopsie wurden nicht miteingeschlossen. Zudem

werden in den KDIGO-Guidelines eine Kontrolle der Urinanalyse-Ergebnisse nach vier Wochen gefordert. Dies war nicht möglich, da eine grundsätzliche Wiederholung der Laboruntersuchung und Sonographie der Nieren im Rahmen der Routinebetreuung der Ambulanzpatienten nicht vorgesehen ist. Dies gilt auch für eine Punktion, zumal es sich hierbei auch um ein invasives Verfahren handelt. Dies könnte zu einer leichten Überschätzung des relativen Risikos für eine chronische Nierenerkrankung führen. Aus diesem Grund wurden der Endpunkt auch nicht als „Neu aufgetretene chronische Nierenerkrankung bezeichnet, sondern als „Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung“.

Auffallend ist, dass sich die Proteinurie insgesamt verbessert. Eine Erklärung hierfür ist die „Regression zur Mitte“. Dabei folgen auf extreme Messwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit wieder Werte, die eher dem Durchschnitt entsprechen [138]. Dies tritt vor allem bei nur wenigen Messungen auf, wie zum Beispiel bei der vorliegenden Arbeit. Hier erfolgte die Messung jeweils nur einmal zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die Einteilung der beiden Gruppen in Proteinurie unter 100 mg/g Kreatinin und Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin führt zudem automatisch auch zu einer Trennung in extremere und eher der Norm entsprechende Messwerte. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit für die Gruppe mit der mittelgradigen Proteinurie, also die Gruppe mit vergleichsweise extremeren Messwerten, höher bei einer erneuten Analyse wieder normwertige, also niedrigere, Werte zu erreichen.

Dies führt zur Überlegung, ob nicht alle Patienten eine Proteinurie aufweisen, die im Bereich um den Normwert herum liegt, und die Patienten mit einer mittelgradigen Proteinurie zufällig zum Zeitpunkt der Messung einen Ausreißer mit für ihre Verhältnisse zu hohen Messwerten aufwiesen.

Allerdings ist der Endpunkt, also das Auftreten von Markern einer chronischen Niereninsuffizienz, in der Gruppe mit einer mittelgradigen Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe. Also kann davon ausgegangen werden, dass die initiale Einteilung doch nicht rein zufällig gewesen ist.

Somit erklärt das Phänomen „Regression zur Mitte“ plausibel die Beobachtung, dass in der Gruppe mit einer mittelgradigen Proteinurie die Proteinurie insgesamt regredient erscheint.

Zusammenfassend gibt es bisher keine ähnlich detaillierte Beobachtungsstudie zu dieser Fragestellung. Wie in der Diskussion bereits ausführlich erörtert, liegen in der Regel retrospektiv analysierte Studien oder nur kleine Assoziationsstudien vor. Die großen prospektiven Studien zu diesem Thema beziehen sich auch auf weniger detaillierte Daten.

VI. Zusammenfassung

Eine frühere Studie in der HIV-Ambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München zeigte, dass Patienten mit HIV-Infektion häufig eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin aufweisen. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um eine tubuläre Funktionsstörung, die mit einer Exposition gegenüber Tenofovir-DF, einem CD4-Nadir-Wert von unter 500 Zellen/ μ l, dem Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern und höherem Alter assoziiert war.

Zur Klärung, ob diese mittelgradige Proteinurie einen Risikofaktor darstellt, im weiteren Verlauf eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln, wurde nach ca. fünf Jahren eine Follow-up-Studie durchgeführt.

Hierbei konnten für 74,8 % der Patienten erneut Daten erhoben werden.

Als Endpunkt wurde das neue Auftreten von Markern für eine chronische Nierenerkrankung festgelegt. Diese sind eine eGFR von unter 60 ml/min/1,73m², eine Albuminurie von mehr als 30 mg/g Kreatinin, sowie eine Phosphaturie von über 1000 mg/g Kreatinin [101].

Die Auswertung ergab, dass für Patienten mit HIV-Infektion eine mittelgradige Proteinurie von 100 bis 500 mg/g Kreatinin einen Risikofaktor für das Auftreten von Markern einer chronischen Nierenerkrankung darstellt. Das adjustierte relative Risiko liegt insgesamt bei 2,36. Für Patienten, die kein Tenofovir-DF einnehmen, liegt es sogar bei 12,01.

Diese Resultate werfen nun die Frage auf, ob eine Anpassung der aktuellen Leitlinien erforderlich ist. Aktuell wird eine Proteinurie erst ab einer Menge von 442 mg/g Kreatinin als gefährdend eingestuft, somit würden einige Patienten unnötig spät identifiziert werden. In der vorliegenden Studie entwickelten immerhin 20,9 % der Patienten mit einer Proteinurie von unter 442 mg/g Kreatinin im weiteren Verlauf Marker für eine chronische Nierenerkrankung.

VII. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
<	Kleiner als
>	Größer als
≥	Größer/ gleich
≤	Kleiner/gleich
AASK Studie	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTG-175	AIDS Clinical Trials Group-175
adj. RR	Adjustiertes Relatives Risiko
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrom
ART	Antiretrovirale Therapie
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
ATP	Adenosintriphosphat
BDSG	Bundesdatenschutzgesetzes
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C reaktives Protein
D:A:D	The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs
Da	Dalton
EACS	European AIDS Clinical Society
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
fl	Femtoliter
G	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
G/l	Giga pro Liter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenfalls
GRID	Gay related disease
h	Stunde
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HbA1C	Hämoglobin 1c
HBc	Hepatitis-B-Core Protein
HBs	Hepatitis-B-Surface Protein
HCV	Hepatitis-C-Virus

HDL	High density lipoprotein
HI	Humanes Immundefizienz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPTN	HIV-Prevention Trials Network
HWF	Hierchally well formulated
i.v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin G
inkl.	Inklusive
INSIGHT	International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAMP IS	Linux/Apache/MySQL/PHP-Informationssystem
LDL	Low density lipoprotein
Leuko/ml	Leukozyten pro Mikroliter
m ²	Quadratmeter
MCH	Mean corpuscular haemoglobin
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
mg/dl	Milligram/Deziliter
mg/dl	Milligram pro Deziliter
mGFR	Measured glomerular filtration rate
min	Minute
ml	Mikroliter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mmol	Millimol
mmol/g	Millimol pro Gramm
mmol/l	Millimol pro Liter
mmol/mol	Millimol pro mol
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
N	Anzahl (Numerus)
NRTI	Nukleosidische-Reverse Transkriptase-Hemmer
OR	Odds Ratio
p-Wert	Signifikanzwert (probability)
pg	Pikogramm
RBP	Retinol bindendes Protein
REACH	Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health
RENAAL	Reduction in Endpoints in non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the
RK	Regressionskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko

SE	Standardfehler (Standard error)
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SMART	Strategies for Management of Antiretroviral Therapy
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T/l	Tera pro Liter
Tenofovir-DF	Tenofovir- Disoproxil fumarate
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
U	Urin
U-Stix	Urin-Stix
U/l	Units pro Liter
US	United States
USA	United States of America
v.a.	Vor allem
VIF	Variance Inflation Factor
WIHS	Women`s Interagency HIV Study
z.B.	Zum Beispiel

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht über die Empfehlungen zum Therapiestart einer antiretroviralen Therapie aus den USA, Frankreich, Großbritannien und Brasilien	6
Abbildung 2:	Entwicklung der amerikanischen, europäischen und Leitlinien der WHO zum Therapiestart einer antiretroviralen Therapie anhand CD4-Zellzahl	6
Abbildung 3:	Geschätzte Lebenserwartung von Männern und Frauen mit HIV-Infektion abhängig vom Zeitraum, innerhalb dem die antiretrovirale Therapie begonnen wurde	8
Abbildung 4:	Empfehlung der European AIDS Clinical Society (EACS) zur Evaluation und Management der Begleiterkrankung von Patienten mit HIV-Infektion.....	11
Abbildung 5:	Schema zur Prophylaxe und Therapie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen	12
Abbildung 6:	Maßnahmen zum Management HIV-assoziiertes Nierenerkrankungen gemäß EACS-Guidelines	14
Abbildung 7:	Einteilung und Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz anhand von GFR und Albuminurie	16
Abbildung 8:	Zunahme von Kreatinin und Cystatin C in Abhängigkeit der GFR	17
Abbildung 9:	Diagnosekriterien einer chronischen Niereninsuffizienz und erforderliche Maßnahmen der European AIDS Clinical Society (EACS)	21
Abbildung 10:	Epi-Info Eingabemaske zur Erhebung der Daten aus der Patienten	28
Abbildung 11:	Flowchart zum Studiendesign	36

Abbildung 12:	Kohorte 1: Tortendiagramm zu Nationalität, ethnischer Herkunft, Erwerbsland und Übertragungsweg	37
Abbildung 13:	Kohorte 1: HIV-spezifische Daten zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	38
Abbildung 14:	Kohorte 1: Übersicht über die aktuelle CD4- und CD4-Nadirzahl, HIV-Dauer und Alter, sowie BMI, HbA1c und MAD.....	39
Abbildung 15:	Kohorte 1: Komorbiditäten zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	40
Abbildung 16:	Kohorte 1: Nierenwerte zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1: Kreatinin, Cystatin C, α_1 -Mikroglobulin, und IgG/Kreatinin und eGFR.....	41
Abbildung 17:	Kohorte 1: Proteinurie und Albuminurie in Stadien zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	42
Abbildung 18:	Kohorte 1: Nierenfunktion anhand kontinuierlicher Variablen: Mediane Kreatinin, Proteinurie und Albuminurie-Wert sowie eGFR	42
Abbildung 19:	Kohorte 1: Übersicht über den Verlauf der Nierenfunktionsparameter anhand kategorialer Variablen	43
Abbildung 20:	Kohorte 1: Tubuläre Proteinurie zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	44
Abbildung 21:	Kohorte 2: Gruppe A und Gruppe B	48
Abbildung 22:	Kohorte 2: Vergleich HIV-spezifischer Daten zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	50

Abbildung 23:	Kohorte 2: Vergleichende Analyse der Komorbiditäten zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	51
Abbildung 24:	Kohorte 2: Vergleich der Nierenfunktion zwischen Gruppe A und B zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1: Kreatinin, Cystatin C, α_1 -Mikroglobulin, IgG/Kreatinin, Proteinurie, Albuminurie und eGFR	53

IX. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erhobene laborchemische Daten	26
Tabelle 2:	Übersicht über die Anpassungen der laborchemischen Daten	29
Tabelle 3:	Daten zum Untersuchungszeitpunkt 0	29
Tabelle 4:	Vergleich der kategorialen Variablen der Ausgangskohorte 0 mit der aktuellen Kohorte 1	34
Tabelle 5:	Vergleich der kontinuierlichen Variablen der Ausgangskohorte 0 mit der aktuellen Kohorte	35
Tabelle 6:	Kohorte 1: Übersicht über die kategorialen Variablen der Kohorte 1 zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	44
Tabelle 7:	Kohorte 1: Übersicht über die kontinuierlichen Variablen der Kohorte 1 zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	46
Tabelle 8:	Kohorte 2: Übersicht über die kategorialen Variablen: Vergleich Gruppe A und Gruppe B zum Untersuchungszeitpunkt 0	53
Tabelle 9:	Kohorte 2: Übersicht über die kontinuierliche Variablen: Vergleich Gruppe A und Gruppe B zum Untersuchungszeitpunkt 0 und 1	60
Tabelle 10:	Kohorte 2: Endgültiges, reduziertes modifiziertes Poisson- Regressionsmodell	63

Tabelle 11:	Kohorte 2: Ergebnis der multivariaten Regression einschließlich Testen auf Interaktion	64
Tabelle 12:	Kohorte 2: Reduziertes Modell mit Interaktionen: Adjustiertes Relatives Risiko für alle Variablenkonstellationen	64

X. Literaturverzeichnis

1. *European AIDS Clinical Society: European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe.* . [17.10.2017]; Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
2. Gottlieb, M.S., *Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981.* Am J Public Health, 1981. **96**(6): p. 980-1; discussion 982-3.
3. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.* N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
4. Altmann, L.K., *New homosexual disorder worries health officials.* The New York Times, 1982.
5. *Centers for Disease Control: Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(37): p. 507-8, 513-4.
6. *Immer mehr Todesopfer durch AIDS.* Frankfurter Allgemeine Zeitung, 1983.
7. Coffin, J., et al., *Human immunodeficiency viruses.* Science, 1986. **232**(4751): p. 697.
8. Lane, H.C., et al., *Correlation between immunologic function and clinical subpopulations of patients with the acquired immune deficiency syndrome.* Am J Med, 1985. **78**(3): p. 417-22.
9. Collier, A.C., *Early intervention in HIV infection: where are we?* AIDS Res Hum Retroviruses, 1994. **10**(8): p. 893-9.
10. *Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals.* Delta Coordinating Committee. Lancet, 1996. **348**(9023): p. 283-91.
11. Cameron, D.W., et al., *Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease.* The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet, 1998. **351**(9102): p. 543-9.
12. Kirk, O., et al., *Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time.* EuroSIDA Study Group. AIDS, 1998. **12**(15): p. 2031-9.
13. Mocroft, A., et al., *AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study.* Lancet, 2000. **356**(9226): p. 291-6.
14. Harrington, M. and C.C. Carpenter, *Hit HIV-1 hard, but only when necessary.* Lancet, 2000. **355**(9221): p. 2147-52.
15. De Cock, K.M. and W.M. El-Sadr, *When to start ART in Africa--an urgent research priority.* N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 886-9.
16. *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.
17. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.* N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
18. *WHO Fact sheet N°360.* [30.03.2015]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.
19. Astuti, N. and F. Maggiolo, *Single-Tablet Regimens in HIV Therapy.* Infect Dis Ther, 2014. **3**(1): p. 1-17.

20. Camacho, R. and E. Teofilo, *Antiretroviral therapy in treatment-naive patients with HIV infection*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011. **6 Suppl 1**: p. S3-11.
21. *Antiretroviral Therapy Cohort, Collaboration: Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies*. *Lancet HIV*, 2017. **4(8)**: p. e349-e356.
22. *Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2015*. [08.09.2017]; Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. .
23. Onen, N.F., et al., *Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population*. *HIV Clin Trials*, 2010. **11(2)**: p. 100-9.
24. Cheruvu, S. and C.J. Holloway, *Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus*. *Intern Med J*, 2014. **44(4)**: p. 315-24.
25. Triant, V.A., et al., *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92(7)**: p. 2506-12.
26. Stein, J.H. and P.Y. Hsue, *Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection*. *JAMA*, 2012. **308(4)**: p. 405-6.
27. Samaras, K., *The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care*. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012. **9(3)**: p. 206-17.
28. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study*. *HIV Med*, 2006. **7(4)**: p. 218-30.
29. Bergersen, B.M., *Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy*. *Drugs*, 2006. **66(15)**: p. 1971-87.
30. Ding, X., et al., *No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012. **61(4)**: p. 441-7.
31. Reynolds, N.R., *Cigarette smoking and HIV: more evidence for action*. *AIDS Educ Prev*, 2009. **21(3 Suppl)**: p. 106-21.
32. Niaura, R., et al., *Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now*. *Clin Infect Dis*, 2000. **31(3)**: p. 808-12.
33. Feldman, J.G., et al., *Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study*. *Am J Public Health*, 2006. **96(6)**: p. 1060-5.
34. Helleberg, M., et al., *Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study*. *Clin Infect Dis*, 2013. **56(5)**: p. 727-34.
35. Grunfeld, C., et al., *Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **74(5)**: p. 1045-52.
36. Dube, M.P., et al., *Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group*. *Clin Infect Dis*, 2003. **37(5)**: p. 613-27.
37. Mehta, S.H., et al., *The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. **33(5)**: p. 577-84.

38. Brown, T.T., et al., *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study*. Arch Intern Med, 2005. **165**(10): p. 1179-84.
39. Mankal, P.K. and D.P. Kotler, *From wasting to obesity, changes in nutritional concerns in HIV/AIDS*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014. **43**(3): p. 647-63.
40. Vergis, E.N., et al., *Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy*. Int J STD AIDS, 2001. **12**(7): p. 463-8.
41. Carr, A., et al., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. AIDS, 1998. **12**(7): p. F51-8.
42. *International Diabetes Foundation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. [20.09.2017]; Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>.
43. Brindle, P., et al., *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study*. BMJ, 2003. **327**(7426): p. 1267.
44. Seybold, U., *HIV und Fettstoffwechselstörungen*. HIV & more, 2010(2/2010).
45. Friis-Moller, N., et al., *An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study*. Eur J Prev Cardiol, 2016. **23**(2): p. 214-23.
46. Guaraldi, G., et al., *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(11): p. 1120-6.
47. Szczech, L.A., et al., *Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(8): p. 1199-206.
48. *2016 USRDS ANNUAL DATA REPORT | VOLUME 1 – CKD IN THE UNITED STATES*. . [10.09.2017]; Available from: <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>.
49. Jao, J. and C.M. Wyatt, *Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(1): p. 72-82.
50. Kopp, J.B., et al., *Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir*. Ann Intern Med, 1997. **127**(2): p. 119-25.
51. Berns, J.S., et al., *Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: report of two cases*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(4): p. 558-60.
52. Gagnon, R.F., et al., *[Indinavir-associated tubulointerstitial renal disease]*. Nephrol Ther, 2007. **3**(7): p. 461-2.
53. Boubaker, K., et al., *Changes in renal function associated with indinavir*. AIDS, 1998. **12**(18): p. F249-54.
54. Sarcletti, M., et al., *Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction*. Clin Nephrol, 2000. **54**(4): p. 261-70.
55. Pierson-Marchandise, M., et al., *The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case - noncase study of a pharmacovigilance database*. Br J Clin Pharmacol, 2017. **83**(6): p. 1341-1349.
56. Ogedegbe, A.E., D.L. Thomas, and A.M. Diehl, *Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**(6): p. 329-37.

57. Berns, J.S. and N. Kasbekar, *Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 117-29.
58. Verhelst, D., et al., *Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(6): p. 1331-3.
59. Peyriere, H., et al., *Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. **35**(3): p. 269-73.
60. Jones, R., et al., *Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. **37**(4): p. 1489-95.
61. Izzedine, H., V. Launay-Vacher, and G. Deray, *Antiviral drug-induced nephrotoxicity*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(5): p. 804-17.
62. Szczech, L.A., *Renal diseases associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course, and management*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(1): p. 115-9.
63. Winston, J., et al., *Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(11): p. 1449-57.
64. Daugas, E., J.P. Rougier, and G. Hill, *HAART-related nephropathies in HIV-infected patients*. Kidney Int, 2005. **67**(2): p. 393-403.
65. Medapalli, R.K., J.C. He, and P.E. Klotman, *HIV-associated nephropathy: pathogenesis*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011. **20**(3): p. 306-11.
66. Wyatt, C.M. and P.E. Klotman, *Antiretroviral therapy and the kidney: balancing benefit and risk in patients with HIV infection*. Expert Opin Drug Saf, 2006. **5**(2): p. 275-87.
67. Leen, C., C. Wat, and K. Nieforth, *Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(11): p. e119-21.
68. Izzedine, H., et al., *Pharmacokinetics of abacavir in HIV-1-infected patients with impaired renal function*. Nephron, 2001. **89**(1): p. 62-7.
69. Hoffmann, C. and J.K. Rockstroh, *HIV 2016/17*. Medizin Fokus Verlag.
70. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: KDIGO 2012 Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease*. 2013 [03.12.2017; Available from: <https://kdigo.org/guidelines/>].
71. Schurek, H.J., et al., *The physiological and pathophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes*. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1992. **30**(10): p. 627-33.
72. Kanwar, Y.S., et al., *Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria*. Semin Nephrol, 1991. **11**(4): p. 390-413.
73. Levey, A.S. and L.A. Inker, *Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review*. Clin Pharmacol Ther, 2017. **102**(3): p. 405-419.
74. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
75. Kampmann, J.P. and J.M. Hansen, *Glomerular filtration rate and creatinine clearance*. Br J Clin Pharmacol, 1981. **12**(1): p. 7-14.
76. Goldman, R., *Creatinine excretion in renal failure*. Proc Soc Exp Biol Med, 1954. **85**(3): p. 446-8.
77. Newman, D.J., et al., *Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 312-8.

78. Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, *Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **40**(2): p. 221-6.
79. Ichihara, K., K. Saito, and Y. Itoh, *Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population*. *Clin Chem Lab Med*, 2007. **45**(9): p. 1232-6.
80. Jaroszewicz, J., et al., *Does HAART improve renal function? An association between serum cystatin C concentration, HIV viral load and HAART duration*. *Antivir Ther*, 2006. **11**(5): p. 641-5.
81. Thomas, C. and L. Thomas, *Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion*. *Dtsch Arztebl International*, 2009. **106**(51-52): p. 849-54.
82. Gravemann, S., et al., *Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment*. *AIDS*, 2014. **28**(12): p. 1783-1789.
83. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
84. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
85. Harmon, W.E., *Glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease*. *Clin Chem*, 2009. **55**(3): p. 400-1.
86. Miller, W.G., *Estimating equations for glomerular filtration rate in children: laboratory considerations*. *Clin Chem*, 2009. **55**(3): p. 402-3.
87. Shlipak, M.G., et al., *Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C*. *Am J Nephrol*, 2009. **30**(3): p. 171-8.
88. Garella, S., *Pathophysiology and clinical implications of proteinuria*. *Nephrol Dial Transplant*, 1990. **5 Suppl 1**: p. 10-5.
89. Schwab, S.J., et al., *Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples*. *Arch Intern Med*, 1987. **147**(5): p. 943-4.
90. Schurek, H.J., *Mechanisms of glomerular proteinuria and hematuria*. *Kidney Int Suppl*, 1994. **47**: p. S12-6.
91. Post, F.A., C.M. Wyatt, and A. Mocroft, *Biomarkers of impaired renal function*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010. **5**(6): p. 524-30.
92. Waller, K.V., et al., *Current concepts in proteinuria*. *Clin Chem*, 1989. **35**(5): p. 755-65.
93. van der Velde, M., et al., *Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(4): p. 852-62.
94. Hemmelgarn, B.R., et al., *Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes*. *JAMA*, 2010. **303**(5): p. 423-9.
95. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. *Lancet*, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
96. Zeder, A.J., et al., *Medium-grade tubular proteinuria is common in HIV-positive patients and specifically associated with exposure to tenofovir disoproxil fumarate*. *Infection*, 2016.
97. Gravemann, S., et al., *Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment*. *AIDS*, 2014. **28**(12): p. 1783-9.

98. International Myeloma Working Group, *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
99. Tan, E.M., et al., *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(11): p. 1271-7.
100. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
101. Zou, G., *A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(7): p. 702-6.
102. Fang, J., *Using SAS® Procedures FREQ, GENMOD, LOGISTIC, and PHREG to Estimate Adjusted Relative Risks – A Case Study*. SAS Global Forum 2011, 2011. **345-2011**.
103. Kleinbaum, D.G. and M. Klein, *Logistic regression: a selflearning text*. Vol. 3. Ausgabe. 2010: Springer New York.
104. Kooij, K.W., et al., *Higher Prevalence and Faster Progression of Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Middle-Aged Individuals Compared With Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Controls*. J Infect Dis, 2017. **216**(6): p. 622-631.
105. Okumura, N., et al., *Associations of proteinuria and the estimated glomerular filtration rate with incident hypertension in young to middle-aged Japanese males*. Prev Med, 2014. **60**: p. 48-54.
106. Forman, J.P., et al., *Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(10): p. 1983-8.
107. Ibsen, H., et al., *Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study*. Hypertension, 2005. **45**(2): p. 198-202.
108. de Zeeuw, D., et al., *Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL*. Kidney Int, 2006. **69**(9): p. 1675-82.
109. Banu, S.G., S.S. Banu, and F.M. Saleh, *HIV-associated nephropathy (HIVAN): a short review of different authors*. Mymensingh Med J, 2013. **22**(3): p. 613-7.
110. Szczech, L.A., et al., *Microalbuminuria predicts overt proteinuria among patients with HIV infection*. HIV Med, 2010. **11**(7): p. 419-26.
111. Szczech, L.A., et al., *Microalbuminuria in HIV infection*. AIDS, 2007. **21**(8): p. 1003-9.
112. Franceschini, N., et al., *Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients*. Kidney Int, 2005. **67**(4): p. 1526-31.
113. Phillips, A.N. and J.D. Lundgren, *The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression*. Curr Opin HIV AIDS, 2006. **1**(1): p. 43-9.
114. *Insight Start Study Group: Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 795-807.
115. Wyatt, C.M., et al., *Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **55**(1): p. 73-7.
116. Reynes, J., et al., *Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate \geq 60 ml/min per 1.73 m²*. AIDS, 2013. **27**(8): p. 1295-302.

117. Gupta, S.K., et al., *Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients*. Clin Nephrol, 2004. **61**(1): p. 1-6.
118. Estrella, M.M., et al., *Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **57**(5): p. 380-6.
119. <KDIGO- 2012 CKD guidelines- Kidney Int Supp.pdf>.
120. Cravedi, P. and G. Remuzzi, *Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease*. Br J Clin Pharmacol, 2013. **76**(4): p. 516-23.
121. Iseki, K., et al., *Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening*. Kidney Int, 1996. **49**(3): p. 800-5.
122. Ruggenenti, P., et al., *Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN)*. Kidney Int Suppl, 1997. **63**: p. S54-7.
123. Peterson, J.C., et al., *Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study*. Ann Intern Med, 1995. **123**(10): p. 754-62.
124. Abraham, A.G., et al., *Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study*. J Infect Dis, 2015. **212**(7): p. 1100-10.
125. Fox, C.S., et al., *Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population*. JAMA, 2004. **291**(7): p. 844-50.
126. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
127. Lindeman, R.D., J. Tobin, and N.W. Shock, *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J Am Geriatr Soc, 1985. **33**(4): p. 278-85.
128. Kohler, J.J., et al., *Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules*. Lab Invest, 2009. **89**(5): p. 513-9.
129. Mocroft, A., et al., *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients*. AIDS, 2010. **24**(11): p. 1667-78.
130. Ryom, L., et al., *Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study*. J Infect Dis, 2013. **207**(9): p. 1359-69.
131. Scherzer, R., et al., *Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection*. AIDS, 2012. **26**(7): p. 867-75.
132. Fernandez-Fernandez, B., et al., *Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update*. AIDS Res Treat, 2011. **2011**: p. 354908.
133. Karras, A., et al., *Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(8): p. 1070-3.
134. Babbie, E., *Survey research methods*. 1973.
135. Altman, D.G., *Statistics in medical journals: some recent trends*. Stat Med, 2000. **19**(23): p. 3275-89.
136. Kristman, V., M. Manno, and P. Cote, *Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much?* Eur J Epidemiol, 2004. **19**(8): p. 751-60.
137. Robert-Koch-Institut, *HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung*. 2016.
138. Markus Gnädinger, P.K., *Regression zum Mittelwert*. Schweiz Med Forum, 2014(14(34)): p. 617–619.

XI. Anhang



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK UND
POLIKLINIK IV
Lehrstuhl Endokrinologie / Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke



Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Seybold
Sektion Klinische Infektiologie, Innenstadt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
Tel. 089 - 4400-53550, Fax 089 - 4400-53593

INFORMATION UND EINWILLIGUNG

Liebe Patientin, lieber Patient!

Seit einiger Zeit werden bei Ihnen regelmäßige Laborkontrollen im Rahmen der Betreuung der HIV-Infektion durchgeführt. Wir möchten Sie heute fragen, ob Sie bereit sind, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Der Titel dieses Projekts lautet

„Prävalenz, Risikofaktoren und Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei HIV-positiven Patienten“.

Worum geht es?

Seit Einführung der hochwirksamen HIV-Therapie hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung HIV-positiver Menschen praktisch normalisiert. Dadurch hat aber auch die Bedeutung von nicht-AIDS-Erkrankungen zugenommen, wie etwa Herz- oder Nierenerkrankungen, die mit zunehmendem Alter häufiger werden. Gerade Nierenerkrankungen können sowohl durch die HIV-Infektion als auch durch die notwendige Therapie begünstigt werden, was wiederum Auswirkungen auf weitere Organsysteme haben kann. Bei vielen HIV-positiven Menschen liegt eine (meist nur leicht) erhöhte Eiweißausscheidung über die Niere in den Urin vor. Bisher ist unklar, ob dies möglicherweise ein Frühzeichen einer Nierenschädigung darstellt. Die Bedeutung dieser Eiweißausscheidung soll nun weiter untersucht werden.

Was wird genau untersucht?

Wir bitten Sie um Erlaubnis, Informationen im Hinblick auf die HIV-Infektion sowie mögliche weitere Erkrankungen, die Nierenfunktion und die Urinzusammensetzung aus Ihrer Akte auswerten zu dürfen. Zusätzliche Termine über die normalen Kontrollen hinaus sind nicht notwendig. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie häufig ist eine (leicht) erhöhte Eiweißausscheidung im Urin?
2. Welche Faktoren begünstigen eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin?
3. Welchen Einfluss haben die HIV-Infektion und die HIV-Therapie auf die Eiweißausscheidung im Urin?
4. Zeigt eine leicht erhöhte Eiweißausscheidung ein Risiko für die Nierenfunktion an?
5. Zeigt eine leicht erhöhte Eiweißausscheidung ein Risiko für andere Erkrankungen an?
6. Welche Art von Eiweiß macht die Erhöhung aus?
7. Welche Faktoren begünstigen eine Verschlechterung der Nierenfunktion?

Gibt es durch die Teilnahme Risiken oder Vorteile? Was ist die Alternative?

Aus ohnehin im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen erhobenen Daten (Laborwerte, Krankheitsverlauf, Medikamenteneinnahme) wird lediglich der Verlauf Ihrer Erkrankung ausgewertet. Es gibt daher keinerlei Einfluss auf Ihre medizinische Betreuung. Ein Vorteil durch die Teilnahme an der Studie für Sie persönlich ist nicht zu erwarten.

Die Teilnahme ist freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme zurückziehen. Die Nicht-Teilnahme oder die spätere Rücknahme Ihrer Einwilligung wird keinerlei Nachteile für Sie haben und den Behandlungsverlauf in keiner Weise beeinflussen.

Was geschieht mit den Informationen? (Datenschutz)

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) ausgewertet, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden Ihre Studiendaten irreversibel vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten (Krankenakte, Laborwerte) und zum Verschlüsselungscode ist nur den Mitarbeitern der Infektionsambulanz, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, KUM, möglich. Die Studienunterlagen und eine elektronische Datenbank auf einem gesicherten Computer, aus der kein Rückschluss auf Ihre Person möglich ist, werden 10 Jahre lang aufbewahrt. Hierzu haben nur Herr PD Dr. Ulrich Seybold und Frau cand. med. Svenja Schrader Zugriff.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich, falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Gibt es einen Einfluss der Studie auf die medizinische Betreuung?

Ihre medizinische Betreuung ist völlig unabhängig davon, ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht.

Wer ist für die Studie verantwortlich, wer ist der Ansprechpartner?

Die Studie wird nur in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der LMU durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft (Protokoll 153-14).

Als Ansprechpartner steht Ihnen Herr PD Dr. Ulrich Seybold zur Verfügung:

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Seybold
Sektion Klinische Infektiologie, Innenstadt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
Tel. 089 - 4400-53550, Fax 089 - 4400-53593

Ihre medizinische Betreuung und Therapie wird aber unabhängig von der Studie durch Ihre(n) gewohnte(n) Ärztin/Arzt fortgeführt, die/der auch für alle medizinischen Fragen Ihr Ansprechpartner bleibt.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie

**„Prävalenz, Risikofaktoren und Bedeutung mittelgradiger Proteinurie
bei HIV-positiven Patienten“**

wurde ich anhand des Informationsblatts informiert und nach ausreichender Bedenkzeit möchte ich daran teilnehmen.

Über den Ablauf der Studie, mögliche Risiken oder Vorteile, sowie die Auswirkungen auf meine medizinische Betreuung fühle ich mich ausreichend informiert und ich habe keine weiteren Fragen zu dieser Studie.

Meine Teilnahme erfolgt freiwillig und ich kann jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zurückziehen. Ich wurde darüber informiert, dass eine Nicht-Teilnahme heute oder zu jedem späteren Zeitpunkt keinerlei Auswirkungen auf meine medizinische Betreuung hat.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient

Name

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten
ggfs. des gesetzlichen Vertreters

Aufklärender Arzt

Name

Ort, Datum

Unterschrift

XII. Publikationen aus dieser Arbeit

Schrader S, Zeder AJ, Bogner JR, Seybold U. Die mittelgradige Proteinurie bei HIV-positiven Patienten ist (k)ein Risikofaktor für eine chronische Nierenerkrankung. Abstract 278. DÖAK 2017, 14.-17.06.2017, Salzburg

Ulrich Seybold, Svenja Schrader, Andreas Zeder, Johannes R Bogner: Medium grade proteinuria is not a relevant predictor of chronic kidney disease in people living with HIV/AIDS-or is it?. Poster, ID-Week 2017 von 04.-08.10.2017 in San Diego, USA

XIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Fertigstellung dieser Dissertation beteiligt waren.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Bogner, Leiter der Sektion klinische Infektiologie des Klinikums der Universität München, bedanken, der die Durchführung dieser Studie ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich Frau Jasminka Susak und Frau Drena Vucetic danken, die sehr zuverlässig die Probenentnahmen durchgeführt haben.

Zudem gilt mein Dank dem ärztlichen Personal der Infektionsambulanz für die Aufklärung und Aufnahme der Patienten in die Studie, sowie das Einholen der Einverständniserklärungen.

Frau Ilse Ott, Frau Elisabeth Schuhmann und Frau Barbara Sonntag danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Bei Herrn Dr. med. Andreas Zeder möchte ich für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie bedanken.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Ulrich Seybold für die hervorragende Betreuung dieser Doktorarbeit. Stets geduldig und engagiert unterstütze er mich bei der Durchführung der Studie und Anfertigung dieser Dissertation, sowie der Veröffentlichung zu dieser Arbeit.

Zu allerletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren bedingungslose Unterstützung ich mein Medizinstudium nicht hätte durchführen können.

Eidesstattliche Versicherung

Von

Svenja Schrader

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Bedeutung mittelgradiger Proteinurie bei Patienten mit HIV-Infektion für die
Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.07.2019

Ort, Datum

Svenja Schrader

Unterschrift Doktorandin/Doktorand