

# HIV und Niere

Dr. med. Ansgar Rieke

## Kasuistik HIV, Hepatitis B, Nierenversagen

**Berichtet wird über einen 55-jährigen Patienten, der sich Ende 2013 mit Luftnot und geblähtem Abdomen sowie Aszites und Pleuraergüssen sowie Unterschenkelödemen bds. und hypertensiver Entgleisung mit einem Blutdruckwert von 180/100mmHg in der immunologischen Ambulanz vorstellt.**

**Vorgeschichte:** Der Patient, geboren in der ehemaligen DDR und ausgebildet zum KFZ-Mechaniker, wird wegen Widerstandes gegen die Staatsgewalt in der DDR und Alkoholmissbrauch noch Ende der 80er Jahre inhaftiert. Nach der Entlassung flüchtet er im November 1988 über die „grüne Grenze“ nach Ungarn und von dort in die damalige „BRD“. Er findet Arbeit bei einer Speditionsfirma, bis ihm 1994 durch Alkohol der Führerschein entzogen wird. Seither besteht seine Tätigkeit als KFZ-Mechaniker im Fuhrpark und als „technischer Beifahrer“ auf dem LKW.

**HIV-Infektion:** Erste MSM-Kontakte ergeben sich 1985/1986 ohne weitere STI. Ein akutes HIV-Syndrom ist nicht erinnerlich. HIV stellt subjektiv von Anfang an eine Lebensbedrohung dar, die mit Angst vor

Lungenentzündung und einem qualvollen Ende verbunden ist.

**Befunde:** Neben dem positiven HIV-Test findet sich zu Beginn eine niedrig replikative Hepatitis B. Die CD4-Zellen sind mit 105/ml deutlich reduziert. Bei einer normalen Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 0,9ml/dl und einer GFR von 95,7 ml/min./1,73m<sup>2</sup> sowie unauffälligen Transaminasen wird eine ART mit LPV/R/TDF/FTC eingeleitet. Zu Beginn der Therapie sind im Urinstix lediglich eine milde Proteinurie und eine Erythrozyturie erkennbar.

In Verlaufskontrollen findet sich Ende 2012 erstmals eine Verschlechterung der Gesamtsituation mit deutlichem Anstieg der Transaminasen und deutlicher Proteinurie, die im Rahmen eines Rezidivs seiner Alkoholabhängigkeit zu deuten ist; er hat die Medikamente seit mehr als 10 Monaten nicht mehr eingenommen. Es kommt klinisch zu einem Befund mit Belastungsdyspnoe, Pleuraergüssen, Überwässerung und nephrotischer Gesamtsituation. Die Konstellation ist im Einzelnen wie folgt zu beschreiben:

### Laborparameter:

HIV Viruslast: 550.000/ml CD4 30 (8%)

CHE: 2124 U/l

Gesamtalbumin: 21 g/dl

Quick: 73%

HBV DNA PCR: 13.600.000 IU/ml

Kreatinin: 4,4 mg/dl

GFR: 23 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

Entzugssymptomatik, Ödeme, Aszites.

Der Patient wird wegen der unklaren und kritischen Gesamtsituation stationär in die nephrologisch/infektiologische Abteilung des Klinikum eingewiesen. Aus personellen Gründen wird die ambulante ART mit TDF/FTC und LPV/r nicht der aktuell schlechten Nierensituation angepasst, sondern TDF fälschlicherweise in voller Dosis gegeben. Darunter kommt es im Verlauf zum kompletten Nierenversagen mit Oligo/Anurie und Kreatininanstieg bis auf 6 mg/dl. Einige Tage verzögert (ca. eine Woche) wird das TDF endlich abgesetzt und durch eine „nierenneutrale“ Kombination aus LPV/r und Raltegravir (RAL) ersetzt. Zur Eingrenzung der Differentialdiagnose des Nierenschadens aus Glomerulonephritis (so Ende 2012 anhand des Urinsedimentes vermutet) und tubulärem Schaden durch TDF sowie akutem Nierenversagen im Rahmen der Flüssigkeitsverschiebung bei Hypalbuminurie wird eine Nierenbiopsie

durchgeführt. Diese ergibt eine mesangio- proliferative Glomerulonephritis vom Typ der IGA-Nephritis mit fokal segmentaler Nekrose und extrakapillärer Proliferation sowie Nephrosklerose geringen bis mäßigen Grades. Gleichzeitig besteht ein schwerer tubulo- interstitieller Schaden (75% betreffend), der vom Nephropathologen als mutmaßlich infaust bezeichnet wird und dem Patienten wird eine Dialysepflichtigkeit attestiert. Elektronen- mikroskopische Zeichen einer typischen TDF-Toxizität, etwa mit Schwellung der Mitochondrien, finden sich nicht.

Unter Fortsetzung der HIV-Therapie mit LPV/r/RAL und Einsatz eines Schleifendiuretikums gelingt es, die Diurese trotz der hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion wieder in Gang zu setzen. Gleichzeitig ist die Hepatitis-B-Virämie nicht messbar hoch ( $>13.000.000$  IU/ml). Der Einsatz von TDF ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird zusätzlich zur HIV-Therapie zeitversetzt nach Erholung der Nierenfunktion mit Entecavir 0,5mg begonnen. Die IgA-Nephritis wird trotz der Immunkompromittierung des Patienten mit Cortison zunächst mit 1 mg/kg über 3 Tage, gefolgt von 0,5 mg/dl behandelt. Unter dieser Therapie fällt das Kreatinin und die Proteinurie ist von 20 g/l auf etwa 1,4 g/l nach 10 Wochen rückläufig. Nach weiteren 8 Wochen kann die diuretische Therapie komplett von Schleifendiuretika auf ein Thiaziddiuretikum (12,5 mg HCT) reduziert werden. Auf den Einsatz von Cyclophosphamid wird wegen der deletär schlechten Immunlage verzichtet. Als PCP-Prophylaxe inhaliert der Patient mit Pentamidin, um das nephrotoxische Cotrim zu vermeiden. Unter den genannten Maßnahmen mobilisiert der Patient etwa 20 l Wasser, der Aszites verschwindet, die Pleuraergüsse verlieren sich, die Ödeme werden mobilisiert und der Patient gewinnt wieder Interesse an seinem Leben. Im weiteren Verlauf wird vorsichtig ein ACE-Hemmer eingeschlichen (2,5 mg Ramipril) und der Blutdruck auf Werte um 120/80 mmHg eingestellt.

Im weiteren Verlauf führen Alkoholorückfälle erneut zu Compliancestörungen und zu einer Zunahme der Proteinurie. Im Rahmen rechtsradikaler Äußerungen im Internet wird der Patient kurzfristig verhaftet und in Untersuchungshaft genommen. Die antivirale Therapie wird

dadurch unterbrochen.

Zur Verbesserung der Compliance und Reduktion der Tablettenzahl sowie zur Konzentrierung auf ein einfach einzunehmendes STR am Morgen (nüchterner Zustand) wird nach Zulassung auf ECFTAF eingestellt. Die Medikation wird exzelle- nt vertragen und hat aktuell wieder zu einer normalen Nierenfunktion geführt. Bei der letzten Kontrolle im September ist unter ECFTAF sowohl die Hepatitis B wie auch die HIV-Infektion vollständig supprimiert. Die CD4-Zellen liegen bei ca 350 und das Serumkreatinin hat sich vollständig normalisiert bei einer GFR um 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die Proteinurie liegt zwischen 2 und 3 g/Tag und ist klinisch so kompensiert, dass keine Ödeme und kein Ascites mehr bestehen. Die einmalige Tabletteneinnahme morgens gelingt gut, trotz fortgesetztem Alkoholkonsum (ab Nachmittag).

### Älter werdende Patienten und Niere

Der Anteil an Patienten mit HIV über 50 Jahre wird in den nächsten Jahren steigen und ab 2030 nach Voraussagen ca. 73% betragen. Kaum ein anderes Organ ist altersbezogenen Einschränkungen seiner Leistungsfähigkeit so unterworfen wie die Nieren, sodass frühzeitig das Augenmerk auf den Erhalt der Organfunktion gelegt werden muss. Mehr als 80% der älteren Patienten werden neben der HIV-Infektion zumindest eine relevante internistische Begleiterkrankung haben, die eine weitere Medikation erfordert. Die Hauptrisiken für die Verschlechterung der Nierenfunktion sind die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und der chronischen Inflammation durch die HIV-Infektion. Es sollte frühzeitig eine „nierenfreundliche“ antiretrovirale Therapie eingesetzt werden, die Langzeitschäden an der Niere und am Knochen reduziert. Insbesondere die unkalkulierbare Selbstmedikation mit Schmerz- medikamenten und NSAR bei älteren Patienten, die vom Arzt oft unbemerkt vorgenommen wird, kann zu einem akuten Nierenversagen führen. In diesem Fall kann schnell eine sonst unkomplizierte bisherige TDF-Medikation zur Konzentrationserhöhung in der Tubuluszelle führen und ein akutes Nierenversagen begünstigen bzw. durch einen Tubulusschaden verschlimmern. Hier ist der neues Substanz

Tenofovir alafenamid (TAF) den Vorzug zu geben. Das gleiche gilt für Drogengebraucher, die Crystal-Meth, Kokain sowie Heroin konsumieren und sich jederzeit dem Risiko eines akuten Nierenversagens aussetzen. Ebenso gilt dies für die Gruppe der Diabetiker und Hochdruckpatienten unter den HIV-Patienten, die durch die Begleiterkrankung ein Fortschreiten eines Nierenfunktionsverlustes erwarten müssen.

Das Risiko für ein akutes Nierenversagen ist bei HIV-Patienten erhöht. Trotz ART ist international die Zahl der Nierenersatztherapien bei HIV-Patienten nicht zurückgegangen. Betroffen sind besonders Afroamerikaner, bei denen das Risiko des Nierenversagens 10-fach gegenüber nicht Infizierten erhöht ist, was auch an der HIV-assoziierten Nephropathie liegt. Als Prinzipien der Nephroprotektion gelten: Nikotinvorzicht, eine Blutdruckeinstellung auf unter 140/80 mmHg (bzw.  $<130/80$  bei Proteinurie) und die Prävention bzw. Behandlung eines Diabetes mellitus oder auch eines metabolischen Syndroms. Auch eine Gewichtsreduktion kann im Einzelfall von großem Wert sein. Angesichts der HIV-bedingten Veränderungen des Glomerulums und des Tubulus-Apparates sollte nach Möglichkeit sofort mit einer ART begonnen werden. Eine Blutdruckeinstellung unter 140 mmHg wirkt noch protektiver (Sprint Studie 2015), birgt aber auch das Risiko eines akuten Nierenversagens und sollte deshalb bei TDF-haltigen Kombinationen besonders sorgfältig auf die Nierenfunktion hin überwacht werden.

### Diagnose eines Nierenschadens

Patienten mit einer Niereninsuffizienz zeigen sich undramatisch mit allenfalls körperlicher Schwäche, Müdigkeit, neuer arterieller Hypertonie, vielleicht Inappetenz und Leistungsminderung, ohne dass sofort eine Ursache erkennbar ist. Je nach Ausmaß einer Proteinurie können Ödeme an den Unterschenkeln isoliert oder bis zum typischen Gesichtsodem um die Augen im Sinne eines nephrotischen Syndroms auftreten. Die Anamnese liefert Hinweise auf eine renale Ursache (NSAR, Infekte, Sepsis, Kontrastmittel?). Durch körperliche Untersuchungen und Sonographie der Nieren kann zwischen einem akuten Nierenversagen (sonogr.

meist große Nieren mit breitem Parenchymsaum und sichtbaren Markpyramiden) einer chronischen Niereninsuffizienz (meist verkleinerte Nieren mit schmalen Parenchym) und einem postrenalen NV (Aufstau der abführenden Harnwege) unterschieden werden. Immer muss auch an eine Prostatahypertrophie als Ursache einer Kreatininerhöhung gedacht werden. Im Labor hilft ein Urinstix, eine Proteinurie und Mikrohämaturie als Zeichen einer Glomerulonephritis zu erkennen. Durch Bestimmung des Urin/Kreatinin-Quotienten ist auch im Spontanurin ohne 24h Sammlung das Ausmaß der Proteinurie bestimmbar.

Das Serumkreatinin reicht nicht aus die Nierenfunktion abzubilden, da sie stark von der Muskelmasse abhängt und ein Anstieg erst bei einem > 50% Ausfall der Nierenfunktion zu erwarten ist. Kreatinin wird überwiegend glomerulär filtriert aber auch im proximalen Tubulus über die dortigen Transportersysteme aktiv sezerniert. Die Blockade durch Dolutegravir und Cobicistat (s. unten) und die so verursachte Kreatininerhöhung um ca. 0,14 mg/ml zeigt keine Verschlechterung der wahren GFR an. Cystatin C wird zwar von allen kerntragenden Zellen konstant gebildet, sein klinischer Wert ist angesichts einer chronischen Inflammation bei virämischen HIV-Patienten jedoch fragwürdig. Clearance-Messungen erfassen den „Kreatinin-blinden“ Bereich einer Niereninsuffizienz früher und sind besonders wichtig, wenn die Nierenfunktion durch geringere Muskelmasse überschätzt würde. Von den 4 Verfahren zur GFR-Bestimmung hat sich die CKD-Epi-Formel durchgesetzt. Sie ist allerdings bei nur mäßig eingeschränkter Niereninsuffizienz evaluiert. In EuroSIDA wurde bei mehr als 9.000 HIV-Patienten gezeigt, dass sowohl CKD-Epi als auch die Formel nach Cockcroft und Gault gut eine Niereninsuffizienz anzeigen (Mocroft 2013). Verlaufskontrollen beim individuellen Patienten sollten mit der jeweils gleichen GFR-Formel erfolgen. Ergänzt wird die Diagnostik durch einen Urinstix bzw. Sediment sowie die Bestimmung von Kreatinin, Elektrolyten (Kalium, Na, Ca) und Phosphat. Anämie, metabolische Azidose (Blutgasanalyse), Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie helfen, zwischen akutem und chronischem Nierenversagen zu unterscheiden.

## HIV assoziiertes Nierenversagen (HIVAN)

HIV infiziert selbst das Glomerulum und die Tubuluszellen und induziert über Immunstimulation eine Entzündungsreaktion, die typischerweise zur fokal segmental sklerosierenden Glomerulosklerose (FSGS) führt, aber auch andere Formen einer Immunkomplex- Erkrankung auslösen kann. Diese HIVAN ist eine besonders bei afroamerikanischen Patienten beobachtete Form eines rapiden Nierenfunktionsverluste und in den USA der dritthäufigste Dialyse-Grund bei Afroamerikanern im Alter zwischen 20–64 Jahren. Es besteht eine genetische Prädisposition, die wahrscheinlich auf die Wechselwirkung des humanen Gens MYH9 (nonmuscle myosin heavy chain 9) mit HIV und einem benachbarten Apolipoprotein-L1-Gen als Promotor der HIVAN zurückzuführen ist. Da Mutationen des ApoL-1-Gens einen evolutionären Vorteil bei der Schlafkrankheit bedeuten, findet sich die HIVAN fast ausschließlich bei Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs (Kao 2008, Kopp 2008, Soleiman 2011). Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität ohne ART etwa 50%; ART hat das Dialyse-Risiko durch HIVAN um 40% reduziert, zudem ist das Ein-Jahres-Überleben unter Dialyse durch ART von 25 auf 75% gestiegen (Winston 2008).

Betroffene Patienten mit HIVAN haben meist einen schlechten Immunstatus mit < 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l; nur in 20 % tritt das Krankheitsbild bei höheren Werten auf. Einzelfälle eines Nierenversagens im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms sind berichtet. Es scheint aber keine Korrelation zur Höhe der Virämie und zur Dauer der HIV-Infektion zu bestehen.

Klinisch imponiert bei HIVAN zumeist eine nephrotische Proteinurie mit mehr als 3,5 g/Tag, aber auch weniger ist möglich. Die Progression ist schnell und kann in wenigen Monaten zur Dialysepflicht führen. Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß.

Das histologische Bild entspricht in etwa 70 % einer **fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGN)**, sowie zystischen Veränderungen und Degenerationen am Tubulussystem. Aber auch

andere GN-Formen bis hin zur Amyloidnieren sind unter HIV möglich. Fallbeschreibungen belegen die direkte Infektion der glomerulären Basalmembran mit HIV und eine beeindruckend positive Wirkung der ART auf die histologischen Veränderungen.

Nur eine frühzeitige ART, und zwar noch vor der Vernarbung der Glomeruli, bietet Aussicht auf Erfolg! Bei der Auswahl muss die renale Elimination (Dosisanpassung ab < 60 ml GFR bei den bisherigen NRTIs) beachtet werden, vgl. die anliegende Tabelle. Aus diesem Grund sind TDF-haltige Regime nicht geeignet. Es sollte ein TAF-haltiges Regime sein, wenn ein NRTIs erwünscht ist. Die ART sollte durch ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker ergänzt werden. Der Einsatz von Steroiden ist umstritten (1 mg/kg/Tag für 2 bis 11 Wochen). Er wird in den USA besonders bei lupus-ähnlichem Verlauf einer HIVAN favorisiert.

Ob eine HIVAN durch eine Nierenbiopsie gesichert werden muss, wird kontrovers diskutiert. Falls die ethnische Zugehörigkeit („farbig“?) die Diagnose nahe legt, ist es gerechtfertigt, unverzüglich eine ART zu beginnen und den Therapieerfolg über drei Monate abzuwarten. In dieser Zeit sollte die Viruslast so schnell wie möglich voll supprimiert, der Blutdruck gut eingestellt, ggf. ein Diabetes mellitus behandelt werden und die Therapie evtl. um einen Lipidsenker (z.B. Pravastatin analog den Empfehlungen der Kardiologie nach Infarkt) ergänzt werden. Dabei ist das erhöhte Risiko für eine Rhabdomyolyse unter Statinen besonders in Wechselwirkungen mit Boostern zu bedenken. Ist der Beginn der ART schnell genug, verbessert sich die Nierenfunktion, und die Proteinurie ist rückläufig. Die Entscheidung zur Biopsie gehört in die Hand eines Nephrologen. Je nach Ausmaß der Proteinurie und Einschränkung der GFR (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sollte dieser zu Rate gezogen werden, bei einem Abfall der GFR < 30ml/min muss dies erfolgen. Kommt es zur Nierenbiopsie, wird diese einer Triple-Diagnostik aus Licht- und Elektronenmikroskopie sowie Immunhistochemie zugeführt, um die vielfältigen Ursachen eines Nierenschadens und ihre Prognose individuell zu klären. Bei kaukasischen Patienten sind vor allem die **IgA-Nephropathie**, die membranöse

und die **membranproliferative GN** mit HIV assoziiert. Nicht schwarzafrikanische HIV-Patienten haben mit 5,6–32% eine deutlich höhere Prävalenz für Proteinurie. Viele andere Erreger können darüber hinaus eine postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auslösen oder unterhalten. Viren wie CMV, EBV, VZV sind dazu in der Lage, ebenso Influenzaviren, Adenoviren, Hantaviren oder Parvovirus B19. Aber auch nach einer Malaria, Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten. Zusätzlich besteht das Risiko eines zirkulatorischen Nierenversagens bei profusen Diarrhoen im Rahmen einer infektiösen Darmerkrankung.

Bei der **membranösen Glomerulonephritis** muss als klassische „Sekundär-GN“ ein Malignom und eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. Eine begleitende chronische Hepatitis C kann auch zur membranproliferativen GN oder über eine **Kryoglobulinämie** zur Vaskulitis mit Nierenbeteiligung führen. Eine Hepatitis B oder C Therapie ist in diesen Fällen unabhängig vom Ausmaß der Leberschädigung indiziert und kann mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten auch bei einer Einschränkung der Nierenfunktion problemlos kausal die extrahepatische Manifestation der Hepatitis an der Niere behandeln. Bei der Hepatitis B ist neben Entecavir TAF bis zu einer GFR von 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> einsetzbar, bei der Hepatitis C stehen inzwischen mit „Zepatier“ und „Maviret“ für alle Genotypen Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Bei unbehandelten HIV-Patienten kann auch das **Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)** bzw. das thrombotisch-thrombozytopenische Mikroangiopathie-Syndrom (**TTP**) auftreten, das durch die Kombination aus Kreatininanstieg, Zeichen der Hämolyse (LDH erhöht, Thrombopenie) und neurologischen Symptomen mit einem Nierenversagen gekennzeichnet ist. Der Pathomechanismus beruht wahrscheinlich auf der Induktion prokoagulatorischer Effekte des HIV-Oberflächen-Glykoproteins gp120 auf Endothelzellen. In diesen Fällen ist eine Plasmaseparation bzw. Immunabsorption notwendig, um die Progression hin zur Dialysepflichtigkeit aufzuhalten. Auch

hier ist ein schneller Beginn einer ART als kausale Therapie notwendig.

Noch immer werden die meisten HIV-Patienten leitliniengerecht auf eine Tripple-Kombinationstherapie mit einem Nuke-Backbone eingestellt. TDF ist ein zentraler Baustein der Therapie. Die Umstellung von bisherigem TDF auf das neuere TAF mit der Neuzulassung der Substanzkombinationen Odefseyr, Genvoyar, Descovy und Symtuza wirft die Frage auf, ob unabhängig vom Vorteil eines STR-Regimes eine Umstellung für den Patienten sinnvoll ist:

### Alternative Kreatininausscheidung über die Tubuluszelle

Bei renalen Ausscheidungsmechanismen von Medikamenten ist die Ebene der Tubuluszelle im proximalen Tubulus, die dem filtrierenden Glomerulum nachgeschaltet ist, der Ort der Betrachtung:

Neben der Filtration des Muskelabbauproduktes Kreatinin im Glomerulum der Niere wird Kreatinin auch über die Tubuluszelle von der Blutseite mit dem organischen Kationentransporter OCT 2 in die Tubuluszelle und danach mit MATE 1 in den Urin transportiert. Dieser Weg kann durch Medikamentenwirkung kompetitiv an den Transportsystemen gestört werden. Dolutegravir behindert durch Konkurrenz an OCT 2 den Eintritt von Kreatinin in die Tubuluszelle. Cobicistat und Ritonavir behindern u.a. an der gegenüberliegenden zum Urin gewandten Seite an Mate 1 den Durchtritt von Kreatinin durch die Tubuluszelle in den Urin. Beides führt regelhaft zu einem Kreatininanstieg im Serum von ca 0,3–0,4 mg/dl beim Einsatz dieser Substanzen und ist nicht als Nierenversagen aufzufassen. Zahlreiche Studien zeigten, dass es dabei zu keiner Änderung der glomerulären Durchblutung oder Filtrationsrate kommt. Dieser milde Kreatininanstieg ändert nichts an der glomerulären Durchflussrate (wahren GFR), auch wenn die nach einer Formel abgeschätzte (eGFR) einen Verlust an Nierenfunktion vorgaukelt. Problematisch kann dabei u.U. die Abgrenzung von einer tatsächlichen Nierenfunktionseinschränkung sein, wenn ein Kreatininanstieg als „Cobi-Effekt“ verharmlost wird und nicht rechtzeitig andere nephrotoxische Substanzen abgesetzt werden.

### Unterschied TAF zu TDF

Tenofvir-Disoproxylylfumarat (TDF) wird gastrointestinal nicht resorbiert, sondern wird als Prodrug oral appliziert. Der Nachfolger TAF (Tenofvir-Alafinamid) hat eine größere Stabilität im Plasma und erreicht eine wirksame Konzentration in den lymphatischen Zielzellen (CD4), in denen die HIV-Replikation gehemmt wird. Damit ist es möglich, mit einer um ca. 80% niedrigeren Plasmakonzentration die gleiche Wirksamkeit und Konzentration in den Zielzellen zu erreichen. Der Wechsel von TDF auf TAF bedeutet eine Ökonomisierung der Wirkdosis ohne die Konzentration und Wirkung in der Zielzelle zu verringern. Es führt zu einer geringeren Belastung der Niere (TAF 25 mg bzw. 10 mg TAF mit einem Ritonavir oder Cobicistat verstärkten PI-Regime), dies zeigt sich auch in der kleineren Tablettengröße. Die Wirkkonzentration von TDF in der Zielzelle unterscheidet sich nicht, deshalb handelt es sich auch nicht um ein neues Medikament, sondern lediglich um ein neues Prodrug.

### Tubulusschaden unter ART

TDF wird zu > 90% renal eliminiert, was den Einsatz bei einer Niereninsuffizienz bis GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erlaubt. TDF wird glomerulär filtriert und bei einem Abfall der GFR in stärkerem Ausmaß tubulär sezerniert: Die organischen Anion-Transporter (OAT1 + 2) transportieren TDF in die Tubuluszelle, um sie anschließend aktiv (ATP abhängig) über das Transportmolekül MRP2 in den Urin auszuscheiden. Bei einer Niereninsuffizienz kann es passieren, dass durch die Verstärkung dieses alternativen Ausscheidungskonzeptes die individuelle Transportkapazität des Efflux-Systems überfordert wird und es zu einer toxischen Akkumulation von TDF in der proximalen Tubuluszelle kommt. Möglicherweise über mitochondriale Störungen der Tubuluszelle bei zu hoher Substanzkonzentration werden dadurch auch andere Energie bzw. ATP abhängige Stofftransporte der Tubuluszelle in Mitleidenschaft gezogen: Dies kann zur Einschränkung der Resorptionskapazität der Tubuluszelle für energieabhängige Stofftransporte führen, die nicht mehr genug aus dem Primärhahn des Glomerulum rückresorbieren kann: Dies führt zu einer tubulären Proteinurie, Glukosurie und Phosphaturie sowie zu

einer stärkeren Ausscheidung von Beta2-Mikroglobulin und einer Amino-Azidurie, als Kennzeichen dieser Form der tubulären Schädigung mit Rückresorptionsstörung. Das Vollbild eines tubulotoxischen Schadens zeigt sich in einer Glukosurie bei normalem Blutglukosespiegel und einer Hypophosphatämie sowie Aminoacidurie und zwingt zum Absetzen von TDF bei einem vorliegenden Fanconi-Syndrom. Patienten mit niedrigem Körpergewicht sind besonders vulnerabel für dieses Phänomen (Nishiyama, 2012). Die Inzidenz beim bisherigen TDF für dieses Ereignis lag in Studien bei 29,2/100.000 Patientenjahre (Nelson 2007). In prospektiven Studien an renal gesunden Patienten wurde ein Kreatininanstieg auf > 1,5 mg/dl in 144 Wochen bei weniger als 1% und eine Proteinurie über 100 mg/dl bei 5% beobachtet (Galland, 2008). Die Möglichkeit eines tubulotoxischen Schadens besteht sowohl bei HIV, der Coinfektion HBV und der Hepatitis B Monoinfektion mit Einsatz von TDF.

Nierenprobleme durch Kristallurie und Nephrolithiasis sind unter heutigen geboosterten PIs selten. Die früheren Nierensteine unter Indinavir sind in Verbindung mit Kalzium röntgendicht, was mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden kann. Uratsteine sind dagegen röntgentransparent. In Kohortenstudien konnte für Atazanavir/Ritonavir ein interstitieller Nierenschaden gezeigt werden, der wahrscheinlich auch auf eine chronische Kristallurie zurückgeführt werden kann.

Viele Medikamente können eine Kristallurie verursachen. Häufig führt erst die Kombination zur Nephrolithiasis oder additiven Nierenschädigung. Dazu zählen z. B. Ampicillin, Aciclovir, Aspirin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Vitamin C, Sulfonamide und andere Medikamente, die zu einer erhöhten Harnsäure führen. Mit forcierter Flüssigkeitsgabe, Buscopan und Analgetika lässt sich die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen. Sollte eine urologische Vorstellung notwendig sein, müssen Risiken für eine Kontrastmittelgabe mitgeteilt werden. Da jede kristallinduzierende Substanz auch einen interstitiellen tubulären Schaden hinterlassen kann, ist die ART-Anamnese wichtig und kann Anlass sein, eine ART

von einer PI/r-Kombination zu wechseln.

### **TAF ist wirksam bei HIV und Hepatitis B**

In den Zulassungsstudien ist eine Wirksamkeit von TAF auch gegen Hepatitis B nachgewiesen, sodass 245 TDF durch 25mg TAF ersetzt werden kann, ohne einen Wirksamkeitsverlust befürchten zu müssen. Der weiter oben beschriebene Weg des TAF von der Resorption hin zum Lymphcyten (CD4) bei HIV gilt analog genauso für den Weg in die Hepatocyten. Die Substanz ist für die Therapie der Hepatitis B seit April 2017 zugelassen. Studien und persönliche Erfahrungen legen den Schluss nahe, dass bei einer reinen HBV Infektion mit einer TDF-Therapie ein tubulotoxischer Schaden im Sinne eines Fanconi Syndroms eine Rarität ist. Deshalb ist bei einer reinen HBV-Infektion eine TAF-haltige Therapie in der Leitlinie auch nur bei Risiken einer Nierenschädigung oder Osteoporose empfohlen.

### **TAF an der Niere**

Durch die größere Stabilität von TAF im Plasma und die geringere Substanzkonzentration (nur noch ca. 10% der bisherigen Menge) ist das Risiko einer toxischen Tubuluskonzentration geringer. In den Zulassungsstudien wurde kein einziges Fanconi-Syndrom gesehen. TAF kann auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bis zu einer GFR von 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> gefahrlos eingesetzt werden. Selbst Patienten, die zuvor unter TDF ein Fanconi-Syndrom entwickelt haben, dürfen mit TAF behandelt werden. Nicht nur die Gefahr der Akuttoxizität ist reduziert, sondern auch die schleichend kaum sichtbaren Veränderungen, die unter TDF zu einem kaum merkbaren Verlust einer Nierenfunktion geführt haben (Casado et al, 2016), dürften abnehmen. In Studien kann bei einem Wechsel von TDF auf TAF ein Rückgang der Proteinurie insgesamt und der Marker-Proteine einer tubulären Proteinurie (Retinol bindendes Protein und Beta 2 Mikroglobulin) ebenso beobachtet werden, wie eine Verbesserung der Knochendichte, die am Rückgang des „Phosphat-Wasting“ durch Verlust über die unzureichende Rückresorption liegen dürfte. Dieses für die Patienten günstige Phänomen unter der neuen Substanz ist in Sonderbetrachtungen der Zulassungsstudien für renal besonders vulnerable Gruppen von älteren Patienten > 65 Jahre, Diabetikern und Patienten mit einer Pro-

teinurie noch einmal gesondert gezeigt worden (Martorell, 2016). Die Verbesserung der tubulären Gesamtsituation mit einem Rückgang der Proteinurie kann beim Umsetzen auf ein TAF-haltiges Regime sowohl für geboosterte wie auch für eine ungeboosterte 3. Substanz nachgewiesen werden (Rafie et al, 2016) und ist bei jeder Therapiekombination von Vorteil. Dies gilt auch, wenn der GBA wegen der „Surrogatparameter“ keinen Zusatznutzen aus renalen Gründen attestiert.

### **TAF versus generisches TDF**

Eine Gruppe von HIV-Schwerpunktbehandlern fühlt sich durch den Ersatz des TDF durch TAF gedrängt, mit dem Patentablauf von TDF eine neue Substanz einsetzen zu sollen, deren Erstbeschreibung schon Jahre zurück liegt. Gleichzeitig wird darauf verwiesen, dass Langzeiterfahrungen mit TAF (noch) nicht vorliegen und kein Grund bestehe, bei stabiler Nierengesundheit (normalem Kreatinin) umzustellen. Auch eine Skepsis wegen der höheren intrazellulären Konzentration ist zu spüren. Dem muss entgegengehalten werden, dass ein normales unverändert gemessenes Kreatinin beim Pat. bei weitem nicht eine komplette Nierengesundheit widerspiegelt. Tubuläre Proteinmuster und Knochendichtemessungen sind eben nicht Bestandteil einer Routine-screening unter ART. Die Vorteile einer geringeren Toxizität auf die Tubuluszelle und das geringere Risiko einer Kumulation in der Tubuluszelle sind belegt, auch wenn klinische Endpunkte wie Nierenversagen und Fanconi-Häufigkeit naturgemäß in Kohorten noch nicht abgebildet werden können. Dies ist auch der Grund, warum in Deutschland im Iqwig-Verfahren ein Zusatznutzen nicht belegt ist, bzw. entsprechende Daten der Zulassungsstudien nicht berücksichtigt wurden. Auf der Basis von 144 Wochen ist aber die deutlich geringere Toxizität auf die Niere und ein Vorteil für die Knochendichte belegt. Deshalb sollte vor dem Hintergrund einer lebenslang notwendigen ART jede unnötige Toxizität eingespart werden und bei älter werdenden Patienten von 245 mg TDF auf TAF umgestellt werden. Spannend wird die Erfahrung mit generischem TDF in der PrEP, wenn u.U. unkontrolliert und hoch riskant mit Substanzen kombiniert wird, die einen akuten Tubulusschaden und akutes Nierenversagen auslösen können (Heroin, Amphetamin, Crystal-Meth.

usw.). Vielleicht hilft hier der tatsächlich vom User vorgenommene und nicht der Zulassung entsprechende „On Demand“-Einsatz, Schlimmeres zu verhindern, wenn die Substanzmenge TDF reduziert wird. In jedem Fall kann nur zur Einhaltung der Nierenkontrollen unter TDF-PrEP geraten werden.

### Dosisanpassung der ART bei Niereninsuffizienz und Dialyse

Da die Proteasehemmer inklusive beider Booster (Ritonavir, Cobicitat) und die

NNRTIs intensiv über die Leber abgebaut werden, ist eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nicht notwendig. Nur bei Nevirapin ist die zusätzliche Dosis von 200 mg nach der Hämodialyse zu beachten. Rilpivirin sollte bei schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Fazit:

- Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Niereninsuffizienz werden neben onkologischen die führenden Erkran-

kungen bei HIV sein.

- Eine Proteinurie und Verlust an Nierenfunktion (gemessen an der eGFR) bedeutet erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Mortalität.
- Proaktiv sollte eine antiretrovirale Therapie auf eine möglichst wenig toxische Substanzkombination umgestellt werden.
- Es gibt nach derzeitiger Datenlage keinen medizinischen Grund, nicht von einem bisherigen TDF Backbone auf ein modernes TAF-haltiges Konzept zu wechseln.

ART	CrCl > 50 mL/Min:	CrCl 30-49 mL/Min	CrCl < 30 mL/Min	Dialyse
<b>NRTIs</b>				
<b>Abacavir (ABC)</b>	minimale renale Elimination			keine Daten
<b>Lamivudin (3TC)</b>	keine Dosisanpassung	150 mg QD	150 mg erste Dosis, dann 100 mg QD CrCl 5–14 mL/Min: 150 mg, erste Dosis, dann 50 mg QD CrCl > 5 mL/Min: 50 mg erste Dosis, dann 25 mg QD	Hämodialyse, Peritoneal Dialyse: korrigierte Dosis für Niereninsuff. CRRT: erste Dosis 100 mg, dann 50 mg alle 24 h.
<b>Tenofovir (TDF)</b>	keine Dosisanpassung	1 Tab (TDF/FTC 200/300mg) alle 48 h	CrCl 10–29: TDF 300 mg alle 72–96 h CrCl < 10 mg: nicht empfohlen	Hämodialyse: TDF alle 7 Tage
<b>Emtricitabin (FTC)</b>	keine Dosisanpassung	1 Tab (TDF/FTC 200/300mg) alle 48 h	CrCl 15–29 ml/Min: 200 mg Kps alle 72h, 80 mg Lsg alle 24 h CrCl < 15 ml/Min: 200 mg Kps alle 96 h, 60 mg Lsg alle 24 h	FTC Kps 200 mg alle 96 h oder 60 mg Lsg. nach der Hämodialyse am Dialysetag
<b>Tenofovir (TAF)</b>	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung CrCl < 15 mL/Min: vermeiden	keine Daten
<b>Zidovudin (AZT)</b>	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung CrCl < 15 mL/Min: 100 mg alle 8 h oder 300 mg QD	Hämodialyse, Peritoneal Dialyse: 100 mg alle 8 h oder 300 mg QD, 1 mg/kg IV alle 6–8 h CRRT: keine Dosisanpassung
<b>Integrase Inhibitoren</b>				
<b>Elvitegravir/Cobicistat</b>	keine Daten, es scheint zu funktionieren			keine Daten
<b>Raltegravir</b>	keine Dosisanpassung			keine Daten
<b>Dolutegravir</b>	keine Dosisanpassung		nur bei INSTI, Resistenzen aufpassen	keine Daten
<b>CCR5-Inhibitor</b>				
<b>Maraviroc</b>	keine Dosisanpassung	300 mg BID Mit CYP3A-Inhibitor: 150 mg BID. Mit CYP3A Induktor: 600 mg BID	300 mg BID; bei posturaler Hypotension 150 mg BID. Mit CYP3A4 Induktor/Inhibitor: Kontraindikation	Hämodialyse: 300 mg BID, bei posturaler Hypotension 150 mg BID. Mit CYP3A4 Induktor/Inhibitor: Kontraindikation

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



InXFo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GbR, Hirschstraße 17, 50937 Köln

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Ursula Karner



## Literatur

- Casado, Jose et al.: Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV infected patients receiving tenofovir. *Aids* 2016, 30: 231–239
- Gallant Joel E, Eric S Daar, Raffi, Francois et al. .Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158-65
- Gallant Joel E, Brunetta Jason, Crofoot Gordon et al. Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: 294–298
- Gallant JE, Parish MA, et al. Tenofovir and changes in renal function:reply to Gupta (letter). *Clin Infect Dis* 2005; 41:571
- Gallant JE, Winston J, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regime in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2008, 22:2155–2163.
- Gaur Aditya H, Kizito Hilda, Prasitsuebsai Wasana et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016, Published online October 17,2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30121-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30121-7)
- Huhn Gregory D, Tebas Pablo, Galland Joel et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Volume 74,Number 2, February 1, 2017
- Martorell C, et al. HIV and Aging 2016. Washington, DC. Poster #36
- Mills Anthony, Arribas Jose R, Andrade-Villanueva Jaime et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomized active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2015, Published online, November 2, 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00348-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00348-5)
- Nishijima T et al. Abstract 872, 19th CROI 2012.
- Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of TDF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
- Post Frank A, Tebas Pablo, Clarke Amanda et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; Volume 74; Number 2, February 1, 2017
- Pozniak Anton, Arribad Jose R, Gathe Joseph et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; Volume 71; Number 5, April 15, 2016
- Raffi F, et al. HIV Drug Therapy Glasgow 2016. O125.
- Sax Paul E, Wohl, David, Yin Michael T et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015; 385:2606-15
- Wohl David, Oka Shinichi, Clumeck Nathan et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:58–64