

ANSGAR RIEKE, KOBLENZ

HIV, Hepatitis B und Niere

Ein 59-jähriger Patient stellt sich mit Belastungsdyspnoe in der Ambulanz vor, „er habe das Gefühl eine Lungenentzündung zu bekommen“. Bei der körperlichen Untersuchung ist das Abdomen gebläht, es besteht Aszites, es finden sich Pleuraergüsse sowie Unterschenkelödeme beidseits. Der Blutdruck ist mit 180/100 mmHg deutlich erhöht. Zudem wirkt der Patient entzückt. Er ist unruhig und möchte sofort Hilfe haben.

ANAMNESE

Der Patient ist in der ehemaligen DDR geboren und zum KFZ-Mechaniker ausgebildet. Wegen Widerstandes gegen die Staatsgewalt der DDR und Alkoholmissbrauch wird er noch Ende der 80er Jahre inhaftiert. Nach der Entlassung flüchtet er im November 1988 über die Grüne Grenze nach Ungarn, dann weiter in die „BRD“. Er findet Arbeit bei einer Spedition und arbeitet dort in den 90er Jahren als LKW-Fahrer. 1994 Führerschein wegen Alkohol. Seither Tätigkeit als KFZ-Mechaniker im Fuhrpark sowie als „technischer Beifahrer“ auf dem LKW.

• Infektionserologie:

- HIV 1 und 2 AG/AK: positiv
- HIV 1/2 Immunoblot in vier von sieben Banden positiv
- TPHA: negativ
- AK gegen EBV: VCA-G: positiv, VCA-M: negativ, EBNA1-G: positiv
- AK gegen Cytomegalie: KBR: positiv, IGG: positiv, IGM: grenzwertig,
- AK gegen HSV: KBR: positiv, IGG: positiv, IGM: negativ
- AK gegen VZV: KBR: negativ, IGG: positiv, IGA: positiv, IGM: negativ
- Toxoplasmose-Screening: positiv, KBR: positiv, IGG: positiv, IGM: negativ
- Vit.B12 mit 300 ng/l in der Norm
- Folsäure mit 2,7 ng/ml erniedrigt
- Anti-HAV-IGG: <5 IU/l
- Hepatitis C-AK: negativ
- HBS-AG: >250.00 IU/ml
- Anti-HBS qual.: negativ, quant.: <2 IE/l
- Anti-HBC: positiv, IGM: negativ
- HBE-AG: positiv, Anti-HBE: negativ
- HBV-Viruslast-Bestimmung PCR: positiv mit 200 IU/l

Tab. 1 Infektionserologie des Patienten bei der Erstvorstellung 2007

- CD4-Zellen 105 (17 %), T4/T8-Quotient 0,36
- HIV- PCR > 100.000 Kopien/ml
- Subtyp B. Keine Primärresistenz
- Initiale ART: Lopinavir/r/TDF/FTC

Tab. 2 Status bei Erstdiagnose 7/2007

2005 Arbeitslosigkeit durch eigene Kündigung, danach Wohnungslosigkeit, zunehmender Alkoholabusus und Obdachlosigkeit von Mitte 2005 an. Konflikte mit der Polizei, Obdachlosenunterkunft und exzessiver Alkoholkonsum, Inhaftierung wegen Gewaltdelikt im Sommer 2007. In der Haft erstmals PCP-Pneumonie und Erstdiagnose einer HIV-Infektion im klinischen Stadium C3. Weitere Diagnosen sind eine Leberzirrhose im Stadium Child A sowie eine chronische Hepatitis B.

HIV-INFEKTION

Erste MSM-Kontakte 1985/1986, keine STI's, ein akutes HIV-Syndrom ist nicht erinnerlich. HIV stellt er sich als den „Anfang vom Ende“ vor. Er habe Angst vor Lungenentzündung und könne mit niemandem über HIV sprechen. Er wohnt derzeit alleine und müsse sein Leben irgendwie selbstständig gestalten.

BEFUNDE

Neben dem positiven HIV-Test finden sich Hinweise auf eine niedrig replikative chronische Hepatitis B (Tab. 1). Der Immunstatus bei der Erstdiagnose ist mit

CD4 105/μl deutlich reduziert. Es wird die ART mit Lopinavir/r/TDF/FTC eingeleitet (Tab. 2). Laborverlaufskontrollen vor der Ambulanzvorstellung aus dem Jahr 2011 zeigen eine normale Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 0,9 ml/dl, einer GFR von 95,7 ml/Min/1,73 m sowie unauffällige Transaminasen. Im Urin-Stick zeigt sich lediglich eine milde Protein- und Erythrozyturie (Tab. 3).

NIERENPROBLEM

2012 findet sich erstmals bei der Phasenkontrast-Untersuchung des Urins das typische Bild eines „aktiven nephritischen Sedimentes“ mit Echinozyten und Akanthozyten als Hinweis auf den glomerulären Ursprung der Erythrozyturie (Tab. 4 und Abb. 1). Dies weist mit der Proteinurie auf eine Glomerulonephritis als Ursache hin. Im weiteren Verlauf nimmt die Proteinurie zu und unterstreicht die Verdachtsdiagnose einer Glomerulonephritis (Abb. 2).

AKUTE VERSCHLECHTERUNG

Bei der Vorstellung Ende 2013 hat der Patient im Rahmen eines Rezidivs seiner Alkoholabhängigkeit die antiretrovirale Therapie seit mehr als 10 Monaten nicht mehr eingenommen. Er ist in dem Eingangsbeschriebenen schlechten Zustand:

- HIV-VL 550.000 K/ml
- CD4 30/μl (8%)
- CHE 2124
- Gesamt Albumin 21 mg/dl
- Quick 73%
- HBV-VL 13.600.000 IU/ml
- Kreatinin 4,4 mg/dl
- GFR 23 ml
- Entzugssymptomatik
- Ödeme
- Aszites

Der Patient wird wegen der unklaren und kritischen Gesamtsituation stationär in die nephrologische/infektiologische Abteilung des Klinikums eingewiesen. Aus

Datum	12.05.11	Hämatologie	
Klinische Chemie		KBB	
Bili.ges	0.3	Leuko.	10.2 +
Kreat.	0.9	Ery.	4.65
GFR	95.7	Hk	43
Hst.	21	Hb	15.5
Glucose	67	MCV	92
P	1.11	MCH	33.3
K	4.3	MCHC	36.1
Na	142	Thr.	272
CK-37	54	RDW	12.9
LDH-37	205	MPV	10.0
GOT-37	35	Urinuntersuchungen	
GPT-37	33	Dichte/Uri	1.005 -
AP-37	68.0	pH/Uri	6.5
GGT-37	143 +	Leuko.St	+
Amylase	67	Nitrit/Uri	-
Lipase	369 +	Eiweiß	+
Chol.	182	Glucose	-
Trigl.	128	Keton.	-
Lactat	1.3	Urobil.	-
HDL-Chol	62.2	Bili/Uri	-
LDL-Chol	118	Blut/Uri	++++
Proteine		Ery.	11-20
CRP	<5.0	Leuko	2-4

Tab. 3 Laborbefunde 2011

Einsender	IMA	Hämatologie	
Auftrag	730225	KBB	
Zeit	13:45	Leuko.	4.4
Datum	04.12.12	Ery.	4.35
Klinische Chemie		Hk	40 -
Bili.ges	0.7	Hb	14.2
Kreat.	0.6 -	MCV	92
GFR	151.6	MCH	32.6
Hst.	25	MCHC	35.3
Glucose	77	Thr.	111 -
P	0.93	RDW	13.5
K	3.9	MPV	11.2 +
Na	140	Urinuntersuchungen	
CK-37	28 -	Dichte/Uri	1.015
LDH-37	242	pH/Uri	6.0
GOT-37	168 +	Leuko.St	+
GPT-37	131 +	Nitrit/Uri	-
AP-37	180 +	Eiweiß	+++
GGT-37	1054 +	Glucose	-
Amylase	50	Keton.	-
Lipase	237	Urobil.	+
Chol.	196 +	Bili/Uri	+
Trigl.	224 +	Blut/Uri	++++
Lactat	1.7	Sed-Farb	rotbraun
HDL-Chol	36.9 -	Ery.	massenh
LDL-Chol	132 +	Leuko	(2-5)
Proteine		Ery-Morpho	>5
CRP	<5.0		

Tab. 4 Laborbefunde 2012 Complianceprobleme, Alkoholrückfall und Zeichen einer GN

personellen Gründen (ein internationaler Kongress führt in der Klinik zur Abwesenheit von Spezialisten) wird die ambulant vom Patienten wieder eingenommene ART mit Truvada®/Kaletra® nicht der aktuellen schlechten Nierensituation angepasst. Tenofovir wird zunächst fälschlich bei einem Kreatinin von 4,4 mg/dl (GFR 23 ml/Min/1,73 m) ohne

Dosisreduktion fortgeführt. Im Verlauf kommt es zum kompletten Nierenversagen mit Oligo-Anurie und Kreatininanstieg bis auf 6 mg/dl. Wenige Tage verzögert wird das Tenofovir endlich abgesetzt und durch die „Nieren-neutrale“ Kombination Kaletra® und Isentress® (Raltegravir) ersetzt. Zur Eingrenzung der Differentialdiagnose

des Nierenschadens aus Glomerulonephritis (vorbekannt), tubulärem Schaden durch TDF und akutem Nierenversagen im Rahmen von Flüssigkeitsverschiebungen bei Hypalbuminämie wird eine Nierenbiopsie durchgeführt (Diff. Diagnosen siehe Abb. 3 und 4). Diese ergibt eine mesangioproliferative Glomerulonephritis vom Typ der IgA-Nephritis mit fokal

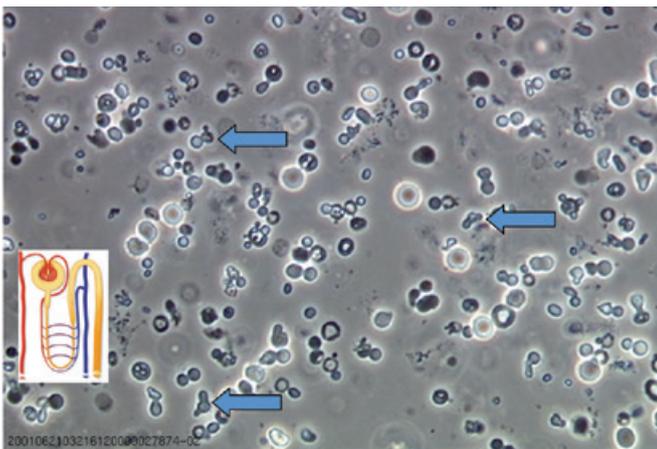


Abb. 1 Darstellung des Phasenkontrasturins eines aktiven nephritischen Sedimentes mit Akanthocyten, die typisch glomerulär deformiert sind

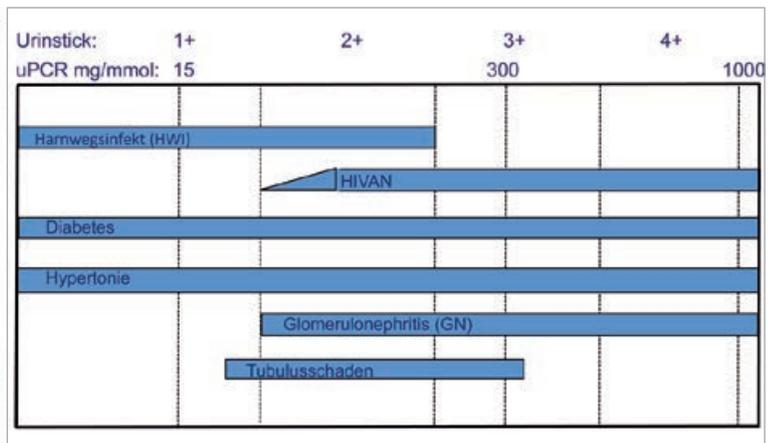


Abb. 2 Übersicht zur Genese einer Proteinurie

segmentaler Nekrose und extrakapillärer Proliferation sowie Nephrosklerose geringen bis mäßigen Grades. Angesichts der schweren chronisch tubulointerstitiellen Schäden (ca. 75% betreffend) prognostiziert der Nephro-Pathologe eine Dialysepflichtigkeit. Zeichen einer typischen Tenofovir-Toxizität finden sich nicht. Unter Fortsetzung der HIV-Therapie mit Kaletra®/Isentress® und dem Einsatz von Schleifendiuretikum gelingt es, die Diurese trotz der hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion wieder in Gang zu setzen.

VIEL THERAPIE HILFT VIEL

Zu diesem Zeitpunkt kommt ein weiteres Problem zum Tragen. Die Hepatitis B-Virämie beträgt >13 Millionen IU/ml. Ein Einsatz von Tenofovir ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird zusätzlich zur HIV-Therapie zeitversetzt nach Erholung der Nierenfunktion mit Entecavir (Baraclude® 0,5 mg) begonnen.

Für die IgA-Nephritis wird das Therapie-schemata aufgrund der Immunlage modifiziert. Es wird eine Cortison-Therapie mit zunächst 1 mg/kg über 3 Tage,

gefolgt von 0,5 mg/d angesetzt. Unter dieser Therapie fällt das Kreatinin und die Proteinurie geht von ca. 20 g/d auf 1,4 g/d (nach 10 Wochen) zurück. Nach 8 Wochen kann die diuretische Therapie komplett von Schleifendiuretika auf ein Thiaziddiuretikum (12,5 mg HCT) reduziert werden und die Cortison-Medikation auf 2,5 mg ausgeschlichen 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. Gleichzeitig gelingt während des stationären Aufenthaltes eine Alkoholentgiftung und die psychosoziale Einbindung in ein Betreuungskonzept der Aids-Hilfe.

ZURÜCK IM LEBEN

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. Trotz des Nierenversagens wird später vorsichtig ein ACE-Hemmer eingeschlichen (2,5 mg Ramipril) und der Blutdruck auf Werte um 120/80 mmHg eingestellt. Darunter nimmt die Aktivität des Patienten sowie der Appetit deutlich zu, sodass der vorbestehende Eiweißmangel kompensiert werden kann.

Im weiteren Verlauf fällt das Serum-Kreatinin auf 1,3 mg/dl, die Transaminasen, Albumin und Gesamteiweiß normalisieren sich. Die Therapie aus Kaletra® und Isentress® wird gut vertragen. Die Hepatitis B-Virämie geht von ursprünglich >13 Mio auf 170.000 IU/ml, die HIV-Virämie von >550.000 IU/ml auf 47 IU/ml und die Proteinurie von >20 g auf 1,4 g/24 Stunden zurück.

	Akutes Nierenversagen/ ANV	Chronisches Nierenversagen/ NI
Renal	<p>Akuter Tubulusschaden bei intermit. Erkrankungen</p> <p>RPGN</p> <p>HIVAN</p>	<p>Diabetes mellitus</p> <p>Art. Hypertonie</p> <p>IGA- Nephropathie</p> <p>Membranöse GN</p> <p>HIVAN</p>
Med. toxisch	<p>ART</p> <p>NSAR</p>	<p>Interstitielle Nephritis</p>

Abb. 3 Überblick zur Einordnung eines Nierenversagens

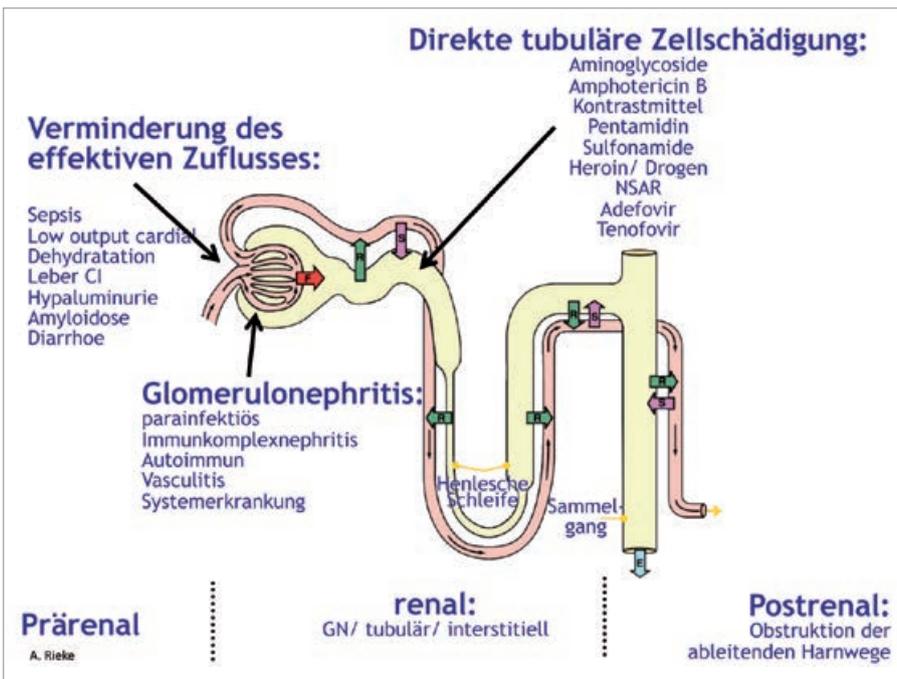


Abb. 4 Ursachen eines Nierenversagens schematisch

EACS-Leitlinien – Diagnostik und Monitoring von Nierenerkrankung bei HIV-Patienten

		eGFR ^I		
		≥ 60 ml/min.	30–59 ml/min.	< 30 ml/min.
Proteinurie ^{II}	UP/Krea <0,3g/g ^{III}	Regulärer „Follow-up“		
	UP/Krea 0,3–1g/g ^{III}	<ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren für chron. Nierenerkrankungen und nephrotox. Medikamente inkl. ART überprüfen • ggf. Medikamentendosis anpassen oder umstellen • Sonographie der Nieren • bei Hämaturie und Proteinurie Überweisung Nephrologe • bei Proteinurie > 1 g/g Überweisung Nephrologe • bei neuer oder zunehmender Niereninsuff. Überweisung Nephrologe 		<ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren für CKD und nephrotox. Medikamente inkl. ART überprüfen • ggf. Medikamentendosis anpassen oder umstellen • Sonographie der Nieren • dringende Überweisung Nephrologe
	UP/Krea >1g/g ^{III}			

I eGFR nach MDRD oder CKD-EPI
 II Urinanalyse: bei Proteinurie ≥ 1+ im Urin-Teststreifen Überprüfung des Befundes durch Ermittlung des Urin-Protein/Kreatinin-Quotienten (UP/Krea) (Mittelstrahlurin)
 III UP/Krea (g/g) entspricht in etwa der tgl. Eiweissausscheidung. UP/Krea beinhaltet glomeruläre und tubuläre Proteine und ist Albumin/Kreatinin daher hier vorzuziehen (Verwendung von Albumin/Kreatinin bei Screening auf glomerulären Schaden, z. B. diabetische Nephropathie)

Abb. modifiziert nach EACS Guidelines, Version 6, Oktober 2011, downloaded 04.04.2013 from <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>

FAZIT

Die Kasuistik zeigt, dass bereits frühzeitig durch einfache Urinkontrollen in der Routine das individuelle renale Risiko (hier einer Glomerulonephritis) anhand von Proteinurie und Erythrozyturie erkannt und durch ein nephritisches Sediment bestätigt werden kann. Eine mangelhafte Adhärenz kann nicht nur von seiten der HIV-Infektion negative Folgen haben, sondern auch zu einer Akzentuierung einer präexistierenden Nierenstörung und zur plötzlichen Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Dies ist insbesondere dann problematisch, wenn neben der HIV-Infektion eine hochvirämische Hepatitis B-Infektion vorliegt, die – wie im vorliegenden Fall – als extrahepatische Manifestation zu einer Glomerulonephritis führt. Werden dann noch nichtsteroidale Antirheumatika oder ACE-Hemmer eingesetzt, ist es nur ein kurzer Weg zum multifaktoriellen akuten Nierenversagen.

SPEZIALISTEN WERDEN GEBRAUCHT

Es darf dabei nicht als medizinisches Allgemeinwissen in der Klinik vorausgesetzt

werden, dass bei steigendem Kreatinin die Dosis von antiretroviralen Medikamenten, insbesondere von Tenofovir, rasch reduziert werden muss. Umgekehrt ist ein Tenofovir-assoziiertes Fanconi-Syndrom nicht immer die Ursache eines Nierenversagens bei HIV-Patienten. Bei dem vorgestellten Patienten bestand weder eine Glucosurie noch eine Phosphatämie als klinisches Zeichen eines Fanconi-Syndroms, noch konnte der Verdacht histologisch bestätigt werden. Durch rechtzeitiges Umsetzen der ART und die konsequente Behandlung der Grunderkrankungen (HIV, Hepatitis B, Alkohol, Depression, psychosoziale Situation) sowie durch den vorsichtigen Einsatz von Cortison besserte sich die Nierenerkrankung – entgegen der düsteren Prognose des Nephrologen. Dem Patienten geht es aktuell gut, er nimmt regelmäßig seine Medikation und ist sich bewusst, noch einmal knapp der Dialysepflichtigkeit entkommen zu sein. Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten.

Dr. med. Ansgar Rieke

II. Med. Klinik Klinikum Kemperhof
Immunologischen Ambulanz

Koblenzer Straße 115-155 · 56065 Koblenz
Ansgar.Rieke@gemeinschaftsklinikum.de